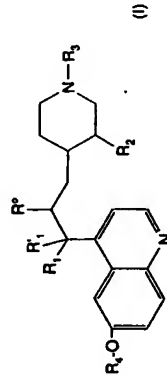


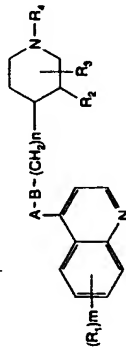
**DERIVES DE LA QUINOLYL PROPYL PIPERIDINE. LEUR PREPARATION ET
LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne des dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



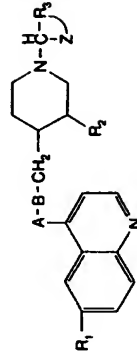
qui sont actifs comme antimicrobiens. L'invention concerne également leur préparation et les compositions les contenant.

Dans la demande de brevet WO 99/37635 ont été décrits des dérivés de quinolyl propyl pipéridine antimicrobiens, de formule générale :



dans laquelle le radical R_1 est notamment alkoxy (C1-6), R_2 est hydrogène, R_3 est en position -2 ou -3 et représente alcoyle (C1-6) pouvant être éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi thiol, halogène, alcoylthio, trifluorométhyle, alcoyloxy-carbonyle, alcoyl-carbonyle, alcényloxy-carbonyle, alcényl-carbonyle, hydroxy éventuellement substitué par alcoyle ... R_4 est un groupe -CH₂- R_5 pour lequel R_5 est sélectionné parmi alcoyle hydroxy-alcoyle, alcényle, alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylalcényle éventuellement substitué, phénylalcényle éventuellement substitué, hétéroarylalcoyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué ..., n est 0 à 2, m est 1 ou 2 et A et B sont notamment oxygène, soufre, sulfinyle, sulfonyle, CR₂, R_7 pour lequel R_6 et R_7 représentent H, thiol, alcoylthio, halo, thio, trifluorométhyle, alcényle, alcényl-carbonyle, hydroxy, amino ...

Dans la demande de brevet européen EP30044 ont été décrits des dérivés de quinolone utiles comme cardiovasculaires, répondant à la formule générale :



dans laquelle R₁ est notamment alcoyloxy, A-B est -CH₂-CH₂-, -CHOH-CH₂-,
-CH₂-CHOH-, CH₂-CO- ou -CO-CH₂-, R₁ est H, OH ou alcoyloxy, R₂ est éthyle ou
vinyle, R₃ est notamment alcoyle, hydroxyalcoyle, cycloalcoyle, hydroxy, alcényle,
alcényle, tétrahydrofuryle, phénylalcocyte, diphenylalcocyte éventuellement substitué,
phénylalcényle éventuellement substitué, benzoyl ou benzoylalcocyte éventuellement
substitué, hétéroaryle ou hétéroarylalcocyte éventuellement substitué et Z est H ou
alcoyle ou forme avec R₃ un radical cycloalcoyle.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les produits de formule générale (I) pour lesquels :

R₁ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical hydroxy,

R' est un atome d'hydrogène, ou peut représenter halogène lorsque R₁ est également un atome d'halogène, et

R° est un atome d'hydrogène, ou bien

R_1 et R^0 forment ensemble une liaison et

R' est un atome d'hydrogène.

R₂ représente un radical carboxy, carboxyméthyle ou carboxy-2-éthyle, et

20 R₃ représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi hydroxy, halogène, oxo, carboxy, alcoyloxy, alcoyloxyalcoyle, alcoyloxy, alcoylthio ou parmi un radical phényle, phénylthio ou phénylcoylthio pouvant eux-même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy, alcoyloxyalcoyle, cyano, acétamido (1 à 4C) ou amino] ou parmi un radical cycloalcoyle ou cycloalcoylthio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chaînons, ou parmi un radical hétérocyclique ou hétérocyclalcoyle aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement eux-même substitués [par

25

halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cyano ou amino), ou R₃ représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui-même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cyano ou amino], ou substitué par un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons ou substitué par un radical hétérocycloaromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement lui-même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cyano ou amino], ou R₃ représente cinnamyle ou 4-phénylbouta-3-yle, ou bien

R₃ représente un radical hydroxyméthyle, alcoyloxy-carbonyl, alcoyloxy-carbonyl-méthyle ou alcoyloxy-carbonyl-2-éthyle (dont les portions alcoyle contiennent 1 à 6 atomes de carbone) et

R₄ représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par un radical phénylthio pouvant lui-même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cyano ou amino], par un radical cycloalcoylthio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chaînons, ou par un radical hétérocyclylthio aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement lui-même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cyano ou amino] ou R₄ représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui-même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cyano ou amino], ou substitué par un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons ou substitué par un radical hétérocyclyl aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement lui-même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cyano ou amino].

et R₄ représente un radical alcoyle (contenant 1 à 6 atomes de carbone), alcényl-CH₂- ou alcényl-CH₃- dont les parties alcényle ou alcynyle contiennent 2 à 6 atomes de carbone,

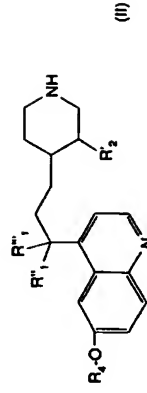
étant entendu que les radicaux et portions alcoyle sont en en chaîne droite ou ramifiée,

sous leurs formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels, sont de puissants agents antibactériens.

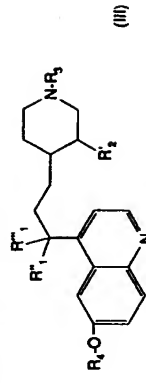
Il est entendu que les radicaux et portions alcoyle sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 4 atomes de carbone, et que dans l'alternative où R₄ ou R'₁ représentent un atome d'halogène ou lorsque R₃ porte un substituant halogène, celui-ci peut être choisi parmi fluor, chlore, brome ou iode. De préférence le fluor.

Dans la formule générale ci-dessus, lorsque R₃ porte un substituant hétérocycloaromatique, ce dernier peut être choisi (à titre non limitatif) parmi thiényl, furyl, pyrrolyl, imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, tétrazolyle, pyridinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle. Il est également entendu que dans la définition de R₃ le radical alcoyle substitué ne porte simultanément qu'un seul radical cyclique.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par condensation de la chaîne R₃ sur le dérivé de quinuclidyl propyl pipéridine de formule générale :



dans laquelle R₄ est défini comme précédemment, R''₁ et R''₂ représentent des atomes d'hydrogène ou forment ensemble un radical oxo et R'₁ représente un radical carboxy, carboxyméthyle ou carboxy-2-éthyle protégés, ou un radical alcoyloxy-carbonyl, alcoyloxy-carbonylméthyle ou alcoyloxy-carbonyl-2-éthyle, pour obtenir un dérivé de quinuclidyl propyl pipéridine de formule générale :



pour lequel R¹, R², R³ et R₄ sont définis comme ci-dessus et R₅ est défini comme précédemment,

suivie le cas échéant de l'élimination du radical protecteur d'acide,

5 puis le cas échéant suivie de la réduction du radical oxo représenté par R¹, et R², en un alcool pour lequel R₁ représente hydroxy puis éventuellement de l'halogénéation si l'on veut obtenir un dérivé de quinoïl propyl piperidine pour lequel R₁ est un atome d'halogène, et éventuellement de la déhydrohalogénéation du dérivé halogéné correspondant, pour obtenir un dérivé de quinoïl propyl piperidine pour lequel R₁ et R² forment ensemble une liaison, ou bien de la dihalogénéation du produit de formule

10 générale (III) pour lequel R¹ et R² forment ensemble un radical oxo pour obtenir un dérivé de quinoïl propyl piperidine pour lequel R₁ et R¹ sont des atomes d'halogène, et/ou le cas échéant suivie de la réduction de l'acide protégé sous forme d'un radical R² en position -3 de la piperidine, en un radical hydroxyméthyle et éventuellement de la transformation en un radical carboxyméthyle ou carboxy-2 éthyle selon les méthodes

15 habituelles,

puis éventuellement suivie de l'élimination du radical protecteur d'acide et éventuellement de la transformation du produit obtenu en un sel.

La condensation de la chaîne R₃ sur la piperidine s'effectue avantageusement par action d'un dérivé de formule générale :

20
$$R_3-X \quad (IV)$$

dans laquelle R₃ est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyl, un radical trifluorométhylsulfonyl ou p-tolènesulfonyl, en opérant en milieu anhydre, de préférence inerte (azote ou argon par exemple) dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

De préférence, on fait agir un dérivé pour lequel X est un atome de brome ou d'iode.

Lorsque R₃ représente propargyle substitué par phényle, cycloalcoyle ou hétérocycyle, il est souvent préférable de condenser un halogénure de propargyle, puis de substituer la chaîne par un radical phényle, cycloalcoyle ou hétérocycyle.

5 Dans cette alternative, l'addition de la chaîne propargylique s'effectue au moyen de bromure de propargyle, dans les conditions énoncées ci-dessus pour R₃ en présence ou non d'un iodure de métal alcalin comme par exemple l'iodure de potassium ou de sodium.

10 Lorsqu'il s'agit de la substitution par un radical phényle ou hétérocycyle, la réaction s'effectue par action d'un halogénure dérivé du radical cyclique à substituer, en présence de triéthylamine, en milieu anhydre dans un solvant tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) et en présence d'un sel de palladium comme par exemple le tétrakis triphénylphosphine palladium et d'iodure cuivreux, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

15 Lorsqu'il s'agit de la substitution par un groupement cycloalkyle, la réaction s'effectue par action d'un organolithien comme le n-butyllithium ou le tert-butyllithium sur le dérivé propargylique obtenu précédemment, en milieu anhydre dans un éther comme par exemple le tétrahydrofur à une température comprise entre -78 et 0°C, puis action d'une cycloalkanone suivi de la désoxygénation de l'alcool intermédiaire selon les méthodes classiques.

20 Il est entendu que, lorsque les radicaux alcoyle représentés par R₃ portent des substituants carboxy ou amino, ces derniers sont préalablement protégés, puis libérés après la réaction. On opère selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2^{ème} éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1991), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

25 Le radical carboxy protégé représenté par R² peut être choisi parmi les esters facilement hydrolysables. A titre d'exemple peuvent être cités les esters méthyliques, benzyliques, tertibutyliques, ou bien les esters de phénylpropyle ou de propargyle. Eventuellement la protection du radical carboxy s'effectue simultanément à la réaction. Dans ce cas le produit de formule générale (II) mis en oeuvre porte un radical R² = carboxy.

La réduction du radical oxo en un alcool s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action d'un agent réducteur comme par exemple un hydruure (borohydruure alcalin : borohydruure de sodium ou de potassium, triacétoxy-borohydruure de sodium, cyanoborohydruure de sodium par exemple, hydruure d'aluminium et de lithium ou hydruure de diisobutyl aluminium) en opérant de préférence dans sous atmosphère inerte, dans un solvant organique comme un alcool (méthanol, éthanol, isopropanol par exemple), ou un éther (par exemple tétrahydrofurane) ou un solvant chloré (par exemple dichlorométhane) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

10 L'halogénéation destinée à obtenir un dérivé de quinuolyl propyl quinuoline pour lequel R' est un atome d'halogène, à partir du dérivé pour lequel R' est hydroxy, peut être mise en oeuvre en présence d'un trifluorure d'aminosoufre (trifluorure de diéthylamino soufre, trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)amino soufre (Deoxofluor®), trifluorure de morpholino soufre par exemple) ou alternativement en présence de tétrafluorure de soufre, au moyen d'un réactif comme un halogénure de tétra alkylammonium, de tri alkyl benzylammonium ou de tri alkyl phénylammonium ou au moyen d'un halogénure de métal alcalin additionné éventuellement d'un éther couronne. La réaction de fluoration peut être également mise en oeuvre par action d'un agent de fluoration comme un fluorure de soufre [par exemple trifluorure de morpholino soufre, tétrafluorure de soufre (J. Org. Chem., 40, 3808 (1975)), trifluorure de diéthylamino soufre (Tetrahedron, 44, 2875 (1988)), trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)amino soufre (Deoxofluor®)]. Alternativement la réaction de fluoration peut aussi s'effectuer au moyen d'un agent de fluoration comme l'hexafluoropropyl diéthylamine (JP 2 039 546) ou la N-(chloro-2 trifluoro-1,1,2 éthyl) diéthylamine.

25 Lorsque l'on met en oeuvre un halogénure de tétra alkylammonium, ce dernier peut être choisi, à titre d'exemple, parmi les halogénures de tétra méthylammonium, de tétra éthylammonium, de tétra propylammonium, de tétra butylammonium (tétra n-butylammonium par exemple), de tétra pentylammonium, de tétra cyclohexylammonium, de tri éthyl méthylammonium de tri butyl méthylammonium, ou de tri méthyl propylammonium.

30 On opère dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (par exemple dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme) ou dans un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple) à une température comprise entre -78 et 40°C (de préférence entre 0 et 30°C). Il est avantageux d'opérer en milieu inerte (argon ou azote notamment).

35

Il est également possible d'opérer par traitement par un agent d'halogénéation comme le chlorure de thionyle ou trichlorure de phosphore dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

5 La dihalogénéation du produit de formule générale (III) pour lequel R', et R'', forment ensemble un radical oxo pour obtenir un dérivé de quinuolyl propyl piperidine pour lequel R₁ et R₂ sont des atomes d'halogène peut être mise en oeuvre dans des conditions analogues à celles de l'halogénéation ci-dessus.

10 La déhydrohalogénéation du dérivé halogéné obtenu à partir du dérivé pour lequel R₁ est hydroxy peut être mise en oeuvre notamment par traitement par le diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène dans un solvant organique aromatique (toluène par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

15 La réduction de l'acide protégé sous forme d'un radical R', en position -3 de la piperidine, en un radical hydroxyméthyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment on opère par action d'un hydruure (hydruure d'aluminium et de lithium ou hydruure de diisobutyl aluminium par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple) à une température comprise entre 20 et 60°C.

20 La transformation du radical hydroxyméthyle en position -3 de la piperidine en un radical carboxyméthyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment elle peut être mise en oeuvre par action d'un agent d'halogénéation comme par exemple le chlorure de thionyle ou le trichlorure de phosphore ou le tribromure de phosphore puis d'un cyanure alcalin (cyanure de potassium ou cyanure de sodium par exemple) pour préparer le dérivé cyanométhyle correspondant, suivie de l'hydrolyse du nitrile.

25 L'halogénéation peut être effectuée dans un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

30 La réaction du cyanure alcalin peut être mise en oeuvre dans un solvant comme le diméthylsulfoxyde, un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple), un éther comme par exemple le tétrahydrofurane ou un alcool comme

par exemple le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

L'hydrolyse du nitrile s'effectue selon les méthodes classiques qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action de l'acide chlorhydrique en milieu méthanolique, à une température comprise entre 20 et 70°C, suivi de la saponification de l'ester obtenu (par exemple par l'hydroxyde de sodium dans un mélange de dioxane et d'eau), ou bien directement par action de l'acide sulfurique aqueux à une température comprise entre 50 et 80°C.

La transformation du radical hydroxyméthyle en position -3 de la pipéridine en un radical carboxy-2 éthyle s'effectue par exemple à partir du dérivé halogéné, préparé comme décrit ci-dessus, par condensation du sel de sodium du malonate de diéthyle suivie de l'hydrolyse acide en milieu aqueux du produit obtenu.

L'élimination le cas échéant du radical protecteur d'acide pour obtenir un dérivé de quinoil propyl pipéridine pour lequel R₂ est un radical carboxy, s'effectue selon les méthodes habituelles, notamment par hydrolyse acide ou saponification de l'ester R₂. Notamment on fait agir la soude en milieu hydroorganique, par exemple dans un alcool comme le méthanol ou un éther comme le dioxane, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. On peut également mettre en oeuvre l'hydrolyse en milieu chlorhydrique aqueux à une température comprise entre 20 et 100°C.

Le dérivé de quinoil propyl pipéridine de formule générale (II) ou l'acide correspondant pour lequel R₂ représente un radical carboxy, peut être préparé selon ou par analogie avec les méthodes décrites ci-après dans les exemples ou selon ou par analogie avec les méthodes décrites dans la demande de brevet européen EP 30044 ou dans la demande internationale WO 99/37635. Les intermédiaires des dérivés de quinoil propyl pipéridine pour lesquels R₄ représente alcényl-CH₂O- ou alcynyl-CH₂O- peuvent être obtenus par analogie avec la préparation des intermédiaires pour lesquels R₄ est alcoyloxy, par action du dérivé halogéné correspondant sur le dérivé de quinoilène hydroxylé en position -6.

Le dérivé carboxy-2 éthyle protégé de formule générale (II) peut être obtenu selon ou par analogie avec la méthode décrite dans la demande internationale WO 99/37635 suivie de l'hydrolyse du nitrile et de l'esterification de l'acide ainsi obtenu, ou peut être préparé selon ou par analogie avec les méthodes décrites ci-après dans les exemples.

Il est entendu que les dérivés de formule générale (I), (II), (III), ou leurs intermédiaires de départ peuvent exister sous forme cis ou trans au niveau des substituants en position -3 et -4 de la pipéridine. Les dérivés de configuration trans peuvent être obtenus à partir des dérivés de configuration cis selon ou par analogie avec la méthode décrite dans la demande internationale WO 99/37635.

Les dérivés de quinoil propyl pipéridine de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Par ailleurs il est entendu que lorsque R₁ est un atome d'hydrogène et R₂ est hydroxy ou halogène, il existe des formes diastéréoisomères et que les formes diastéréoisomères et leurs mélanges entrent aussi dans le cadre de la présente invention. Ces derniers peuvent être notamment séparés par chromatographie sur silice ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).

Les dérivés de quinoil propyl pipéridine de formule générale (I) peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydriques, bromhydriques, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, malates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, phénylesulfonates, p-toluènesulfonates, iséthionates, naphy/sulfonates ou camphorsulfonates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

Certains des dérivés de quinoil propyl pipéridine de formule générale (I) portant un radical carboxy peuvent être transformés à l'état de sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels entrent également dans le cadre de la présente invention. Les sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un

alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique.

Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, décanation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalino-terreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl-β-phényléthylamine, NN-dibenzyléthylènediamine, diphténylènediamine, benzhydramine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine).

Les dérivés de quinoïl propyl pipéridine selon l'invention sont des agents antibactériens particulièrement intéressants.

In vitro, sur germes gram positifs les dérivés de quinoïl propyl pipéridine selon l'invention se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,015 et 4 µg/ml sur *Staphylococcus aureus* ASS155 résistante à la méticilline, ainsi que la majorité d'entre eux à des concentrations comprises entre 0,06 et 8 µg/ml sur *Streptococcus pneumoniae* IP33146 et à des concentrations comprises entre 0,12 et 64 µg/ml sur *Enterococcus faecium* ATCC19434 ou H983401 et sur germes gram négatifs, ils se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,12 et 32 µg/ml sur *Moraxella catarrhalis* IP152 ; in vivo, ils se sont montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* IP8203 à des doses comprises entre 10 et 150 mg/kg par voie sous-cutanée (DC₅₀) et pour certains d'entre eux à des doses comprises entre 20 et 150 mg/kg par voie orale.

Enfin, les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de leur faible toxicité. Aucun des produits n'a manifesté de toxicité à la dose de 100 mg/kg par voie sous-cutanée chez la souris (2 administrations).

Parmi les produits selon l'invention, plus particulièrement intéressants sont les dérivés de quinoïl propyl quinoïlène de formule générale (I) pour lesquels :

R₁ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical hydroxy,
R', est un atome d'hydrogène, et
R'' est un atome d'hydrogène, ou bien

R₁ et R'' forment ensemble une liaison et
R' est un atome d'hydrogène,

R₃ représente un radical carboxy ou carboxyméthyle, et

R₃ représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi halogène, oxo, alcoyloxy, alcoylthio ou parmi un radical phényle ou phénylthio pouvant eux-même porter 1 à 4 atomes d'halogène ou parmi un radical cycloalcoyle ou cycloalcoylthio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chaînons, ou parmi un radical hétérocyclyle ou hétérocyclylthio aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement eux-même substitués par halogène, ou R₃ représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui-même porter 1 à 3 substituants halogène, ou propargyle substitué par un radical hétérocyclyle aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, ou R₃ représente cinnamyle, ou bien

R₃ représente un radical hydroxyméthyle, alcoyloxy-carbonyl ou alcoyloxy-carbonyl-méthyle (dont les portions alcoyle contiennent 1 à 6 atomes de carbone) et

R₃ représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par un radical hétérocyclylthio aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre ou R₃ représente un radical propargyle substitué par un radical hétérocyclyle aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre,

et R₄ représente un radical alcoyle (contenant 1 à 6 atomes de carbone),

les radicaux et portions alcoyle étant en en chaîne droite ou ramifiée, ainsi que les formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels.

et parmi ces produits, plus spécialement préférés sont les produits suivants:

- acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique,

- acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique ;
- acide (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]pipéridine-3-acétique ;
- acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique ;
- acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique.

Les produits cités dans les exemples sont particulièrement préférés ; les dérivés de quinolyl propyl pipéridine ci-après sont également des produits intéressants :

- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbuty]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-fluorophényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-fluorophényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-difluorophényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-difluorophényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-chlorophényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-chlorophényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-chlorophényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichlorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-dichlorophényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-dichlorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-dichlorophényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-méthylphényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[5-(2-méthylphényl)pentyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthylphényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthylphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxyphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-méthoxyphényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

[illegible][illegible]

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorométhylphénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhylphénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-trifluorométhylphénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhylphénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthoxyphénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxyphénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthoxyphénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-méthoxyphénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxyphénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopropylméthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropyl)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclobutylméthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutyl)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopentylméthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopropylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclobutylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopentylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-méthylthioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-méthylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-éthylthioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-éthylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(n-propylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(n-butythio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)thio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-chloro-thien-2-yl)butyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-chloro-thien-2-yl)thioéthyl]
piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)thiopropyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)propyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-chloro-thien-2-yl)butyl]
piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chloro-thien-2-yl)thioéthyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)thiopropyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chloro-thien-2-yl)thioéthyl]
piperidine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-2-yl)propyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-méthyl-thien-2-yl)butyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-méthyl-thien-2-yl)thioéthyl]
piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-2-yl)thiopropyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thien-2-yl)propyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-thien-2-yl)butyl]
piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-thien-2-yl)thioéthyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thien-2-yl)thiopropyl]
piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thien-2-yl)thioéthyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(fur-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(fur-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(fur-3-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(fur-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrimol-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pyrimol-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pyrimol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrimol-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrimol-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pyrimol-3-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pyrimol-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrimol-3-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrimol-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-thiazol-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-imidazol-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-imidazol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-imidazol-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-imidazol-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(oxazol-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(oxazol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(oxazol-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-4-yl)thioéthyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)thioéthyl]
piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-5-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-5-yl)thioéthyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)thioéthyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)thioéthyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridazin-3-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-3-yl)thioéthyl]
piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridazin-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-4-yl)thioéthyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)thioéthyl]
piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-phényl)prop-2-ynyl]
piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-phényl)prop-2-ynyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-phényl)prop-2-ynyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthyl-phényl)prop-2-ynyl]
piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-phényl)prop-2-ynyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthyl-phényl)prop-2-ynyl]
piperidine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluorométhyl-phényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhyl-phényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhyl-phényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxy-phényl)prop-2-ynyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxy-phényl)prop-2-ynyl]
piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxy-phényl)prop-2-ynyl]
piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluoro-phényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluoro-phényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-dichloro-phényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloro-phényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-2-méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloro-6-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrimidin-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrimidin-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-5-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-5-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbuten-3-yl]piperidine-3-carboxylique
10 carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbutyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)propyl]piperidine-3-carboxylique
15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-fluorophényl)butyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)propyl]piperidine-3-carboxylique
20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-fluorophényl)butyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)propyl]piperidine-3-carboxylique
25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)propyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-difluorophényl)butyl]piperidine-3-carboxylique
30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)propyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-difluorophényl)butyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophényl)propyl]piperidine-3-carboxylique
35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-chlorophényl)butyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloropropényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-chloropropényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloropropényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-chloropropényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichloropropényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-dichloropropényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-dichloropropényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-dichloropropényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-méthylphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-méthylphényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[5-(2-méthylphényl)pentyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthylphényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthylphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxyphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-méthoxyphényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthoxyphényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthoxyphenyl)butyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxy-4-méthoxyphényl)propyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxy-méthoxyphényl)butyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluorométhylphényl)propyl]piperidine-3-carboxyliques

Acide (3R,4R)-4-[3-(R)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-trifluoromethylphenyl)butyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhylphényl)pyrrolidin-3-carboxylate

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(4-(3-trifluorométhylphényl)butyl)imididine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluoromethylphenyl)carboxyl]piperidine-3-carboxylic acid

Acide (3R,4R)-4-[3-(R)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(4-(4-trifluoromethylphenyl)butyl)pyridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthioéthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio-propyl]piperidine-3-carboxylique.

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophterithio)propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R,S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R,S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-fluoropropénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R,S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorobenzylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,2-difluorobenzylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorobenzylthio)propyl]imididine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-difluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)thio]pyridine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-éthylcarbaméthylthio)éthyl]pyridine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorobenzylthio)propyl]indandine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chlorobenzylthio)éthyl]imidazolidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorobenzylthio)propyl]imididine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-chlorophenylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophénylthio)propyl]indoline-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3-dichloropropyl)éthyl]imidodine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichlorobenzylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R,S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-dichlorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-dichlorophénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthylphénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R,S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R,S*)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthylphényl)thio]éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R,S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-méthylphtérylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R,S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-trifluorométhylméthyléthyl)piperidine-3-carboxy]lique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R,S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluorométhylphénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluoromethylphenylthio)ethyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]imididine-2-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-
trifluoromethylphenyl)amino]propanoate 3-carboxylic acid

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1,2-(2-
unifurcureméthylguanidylo)pyridyl]piperazine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-methoxypropanoyl)amino]propyl]piperazine-3-carboxylique

methoxyphenyl)vinyl)pyrrolidine-3-carboxylic
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-methoxyphenyl)thio]propyl]pendine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-methoxyphenyl)vinyl]pyrrolidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(cyclopropylméthyl)-méthoxyphénylino,propyl)piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropyl) piperidine-3-carboxy]lique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(cyclobutylméthyl)-éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutyl)piiperidine-3-carboxy]lique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[(cyclopentylméthyl)éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl)pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclohexylméthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopropylthio)propyl]imididine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]imididine-3-carboxylinique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclobutylthio)-
methylimidazolidine-2-carboxylate

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-2-(cyclopropylthio) tétrahydroindéole-2-carboxidique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopentylthio)oxy]piperidine-3-carboxylique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-*y*)propyl]-1-*l*-(2-(cyclohexylthio)propyl)piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

propylpiperidine-3-carboxylique
Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R,S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-méthylthioéthyl]-piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-méthylthio-

propyl]piperazine-3-carboxylique
Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-éthylthioéthyl]-

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-éthylthiopropyl)-piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(n-propylthio) piperidine-3-carboxy)lique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(*n*-propylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

propyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R,S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(*n*-butylthio)

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(n-butyli-thio)éthyl)piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-diazol-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-diazol-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-diazol-2-imidazol-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-imidazol-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-imidazol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-imidazol-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-imidazol-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(oxazol-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(oxazol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[5-(pyridin-4-yl)pentyl]piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-5-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-5-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridazin-3-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridazin-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl-prop-2-ynyl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluorométhylphényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhylphényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhylphényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxyphényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-dichlorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-dichlorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique
5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique
10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthylphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluorométhylphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhylphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique
25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhylphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique
30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique
35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-méthoxyphénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxyphénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique

5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopropylméthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropyl)éthyl]piperidine-3-carboxylique

10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclobutylméthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutyl)éthyl]piperidine-3-carboxylique

15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylméthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclohexylméthyl]piperidine-3-carboxylique

20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopropylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclobutylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique

35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-méthylthioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-méthylthiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-éthylthioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-éthylthiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(n-propylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(n-butylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-chloro-thien-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-chloro-thien-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-chloro-thien-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-chloro-thien-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chloro-thien-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-méthyl-thien-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-méthyl-thien-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thien-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-thien-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-thien-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thien-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(fur-2-yl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(fur-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-chlorophényl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophényl)propyl]piperidine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-chlorophényl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichlorophényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-dichlorophényl)butyl]piperidine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-dichlorophényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-dichlorophényl)butyl]piperidine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-méthylphényl)butyl]piperidine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[5-(2-méthylphényl)pentyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthylphényl)butyl]piperidine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthylphényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-méthylphényl)butyl]piperidine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxyphényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-méthoxyphényl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphényl)propyl]piperidine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthoxyphényl)butyl]piperidine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxyphényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-méthoxyphényl)butyl]piperidine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluorométhylphényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-trifluorométhylphényl)butyl]piperidine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhylphényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-trifluorométhylphényl)butyl]piperidine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-trifluorométhylphényl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-phénylthio-éthyl]piperidine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio-propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-fluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophénylthio)propyl]piperidine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophénylthio)propyl]piperidine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophénylthio)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3-difluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophénylthio)propyl]piperidine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-difluorophénylthio)éthyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophénylthio)propyl]
piperidine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chlorophénylthio)éthyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophénylthio)propyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chlorophénylthio)éthyl]
piperidine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorophénylthio)propyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-chlorophénylthio)éthyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophénylthio)propyl]
piperidine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3-dichlorophénylthio)éthyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichlorophénylthio)propyl]
piperidine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-dichlorophénylthio)éthyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-dichlorophénylthio)propyl]
piperidine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthylphénylthio)éthyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphénylthio)propyl]
piperidine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthylphénylthio)éthyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphénylthio)propyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-méthylphénylthio)éthyl]
piperidine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthylphénylthio)propyl]
piperidine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-trifluorométhylphénylthio)éthyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluorométhylphénylthio)
propyl]piperidine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorométhylphénylthio)
éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhylphénylthio)
propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-trifluorométhylphénylthio)
éthyl]piperidine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhylphénylthio)
propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthoxyphénylthio)éthyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxyphénylthio)propyl]
piperidine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthoxyphénylthio)éthyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthoxyphénylthio)propyl]
piperidine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-méthoxyphénylthio)éthyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxyphénylthio)éthyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphénylthio)propyl]
piperidine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopropylméthyl]piperidine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropyl)éthyl]piperidine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclobutylméthyl]piperidine-3-
acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutyl)éthyl]piperidine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopentylméthyl]piperidine-3-
acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl)éthyl]piperidine-3-
acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(cyclohexylméthyl)piperidine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyléthyl)piperidine-3-
acétique]
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]piperidine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopropylthio)propyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]piperidine-3-
acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclobutylthio)propyl]piperidine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopentylthio)propyl]piperidine-3-
acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopentylthio)propyl]piperidine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]piperidine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]piperidine-3-
acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-méthylthioéthyl]piperidine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-méthylthio)propyl]piperidine-3-
acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-éthylthioéthyl]piperidine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-éthylthio)propyl]piperidine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]piperidine-3-
acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(n-propylthio)propyl]piperidine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylthio)éthyl]piperidine-3-
acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(n-butylthio)propyl]piperidine-3-
acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)propyl]piperidine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2-yl)butyl]piperidine-3-
acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)thio)propyl]piperidine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)propyl]
piperidine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-chloro-thien-2-yl)butyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-chloro-thien-2-yl)thioéthyl]
piperidine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)thio)propyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)propyl]
piperidine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-chloro-thien-2-yl)butyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chloro-thien-2-yl)thioéthyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)thio)propyl]
piperidine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-2-yl)propyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-méthyl-thien-2-yl)butyl]
piperidine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-méthyl-thien-2-yl)thioéthyl]
piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-2-yl)thio)propyl]
piperidine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-thien-2-yl)butyl]
piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-3-thien-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-3-thien-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)propyl]piperidine-3-acétique	5
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3-yl)butyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	10
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl)propyl]piperidine-3-acétique	15
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(fur-2-yl)butyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	20
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3-yl)propyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(fur-3-yl)butyl]piperidine-3-acétique	25
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(fur-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	30
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)propyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)butyl]piperidine-3-acétique	35
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrazol-2-yl)propyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pyrazol-3-yl)butyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pyrazol-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	5
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrazol-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thiazol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	10
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thiazol-2-yl)butyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thiazol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	15
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-imidazol-2-yl)propyl]piperidine-3-acétique	20
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-imidazol-2-yl)butyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-imidazol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	25
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-imidazol-4-yl)butyl]piperidine-3-acétique	30
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-imidazol-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique	35

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)thioéthyl]
pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)thioéthyl]
pipéridine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)propyl]pipéridine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(oxazol-2-yl)butyl]pipéridine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(oxazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-
3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-
3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)propyl]pipéridine-3-
acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl)butyl]pipéridine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-
3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-
3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)propyl]pipéridine-3-
acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-yl)butyl]pipéridine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-yl)thioéthyl]pipéridine-
3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)thioéthyl]pipéridine-
3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)propyl]pipéridine-3-
acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4-yl)butyl]pipéridine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[5-(pyridin-4-yl)pentyl]pipéridine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)thioéthyl]pipéridine-
3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)thioéthyl]
pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)propyl]pipéridine-
3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-2-yl)butyl]pipéridine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-2-yl)thioéthyl]
pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)thioéthyl]
pipéridine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)propyl]pipéridine-
3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-4-yl)butyl]pipéridine-3-
acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-4-yl)thioéthyl]
pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)thioéthyl]
pipéridine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)propyl]pipéridine-
3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-5-yl)butyl]pipéridine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-5-yl)thioéthyl]
pipéridine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)thioéthyl]
pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]pipéridine-3-
acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2-yl)butyl]pipéridine-3-
acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-
3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-
3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-3-yl)propyl]pipéridine-
3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridazin-3-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-3-yl)thioéthyl]
- piperidine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)thiopropyl]
- piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridazin-4-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-4-yl)thioéthyl]
- piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)thiopropyl]
- piperidine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phényl-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-trichloro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-trifluorométhylphényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-5-trifluorométhylphényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-2-méthoxyphényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-bis-trifluorométhylphényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-diméthylphényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloro-6-méthylphényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thien-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-4-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-5-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-4-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-5-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropen-2-yl)piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbutan-3-yl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylpropyl]piperidine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhylphényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-trifluorométhylphényl)butyl]piperidine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhylphényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-trifluorométhylphényl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-phénylthioéthyl]piperidine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthiopropyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-fluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-difluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chlorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophénylthio)propyl]piperidine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chlorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorophénylthio)propyl]piperidine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-chlorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophénylthio)propyl]piperidine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3-dichlorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichlorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-dichlorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthylphénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthylphénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-méthylphénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthylphénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-trifluorométhylphénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluorométhylphénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhylphénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thiazol-2-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thiazol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthylimidazol-2-yl)propyl]piperidine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthylimidazol-2-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthylimidazol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthylimidazol-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylimidazol-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthylimidazol-4-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthylimidazol-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylimidazol-4-yl)thiopropyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylpyrazol-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthylpyrazol-4-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthylpyrazol-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylpyrazol-4-yl)thiopropyl]piperidine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(oxazol-2-yl)butyl]piperidine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(oxazol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)thiopropyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[5-(pyridin-4-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)thiopropyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-2-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-4-yl)butyl]piperidine-3-acétique	5
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-4-yl)éthyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique	10
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)propyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-5-yl)butyl]piperidine-3-acétique	15
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-5-yl)éthyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)propyl]piperidine-3-acétique	20
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-5-yl)butyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]piperidine-3-acétique	25
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)éthyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)propyl]piperidine-3-acétique	30
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridazin-3-yl)butyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-3-yl)éthyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)propyl]piperidine-3-acétique	35

[illegible]

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-4-yl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-5-yl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-3-yl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-2-yl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbutan-3-yl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylpropyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(4-phénylbutyl)piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-fluorophényl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)propyl]piperidine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-fluorophényl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-difluorophényl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-chlorophényl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorophényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-chlorophényl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-dichlorophényl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-dichlorophényl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphényl)propyl]piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]piperidine-3-acétique	
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]piperidine-3-acétique	
5	Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-méthylthioéthyl]piperidine-3-acétique
	Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-méthylthioéthyl]piperidine-3-acétique
10	Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-éthylthioéthyl]piperidine-3-acétique
	Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-éthylthioéthyl]piperidine-3-acétique
15	Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(n-propylthio)propyl]piperidine-3-acétique
	Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
20	Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(n-butythio)butyl]piperidine-3-acétique
	Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2-yl)butyl]piperidine-3-acétique
25	Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
	Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
30	Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)propyl]piperidine-3-acétique
	Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-chloro-thien-2-yl)butyl]piperidine-3-acétique
35	Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
	Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique

[illegible]

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(fur-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl)thio-propyl]piperidine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3-yl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(fur-3-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3-yl)thio-propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)thio-propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)propyl]piperidine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thiazol-2-yl)thio-butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thiazol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)thio-propyl]piperidine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-imidazol-2-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-imidazol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)thio-propyl]piperidine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-imidazol-4-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-imidazol-4-yl)thio-propyl]piperidine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)thio-propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(oxazol-2-yl)butyl]piperidine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(oxazol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)thio-propyl]piperidine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl)thio-butyl]piperidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-{3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-3-yl)propyl]piperidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-yl)butyl]piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)thio]propyl]pyrrolidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4-yl)butyl]pyridine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[5-(pyridin-4-yl)pentyl]piperidino-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-{3-(*R,S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R,S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)thiopropyl]piperidino-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)propyl]piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-2-yl)butyl]piperidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-4-yl)butyl]piperidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)thioracéyl]imididine-3-acétate

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)propyl]pyrididine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-5-yl)butyl]pyridine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-5-yl)thioéthyl]imididine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)thiopyrrol]imididine-3-acétate

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R,S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]imididine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R,S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2-yl)butyl]imididine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin-2-yl)thioéthyl]imididine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)thioacetyl]piperidine-3-acétate

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R,S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)pyrimidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridazin-3-yl)butyl]piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-3-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)thiopropyl]piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(4-(pyridazin-4-yl)butyl)piperidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-4-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique

Acide (3*R*,4*R*)-4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)thiopropyl]piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phényl-prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-2-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thien-2-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrol-2-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrol-3-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-4-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-5-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-4-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-5-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique

15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylpropen-2-yl]piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbuten-3-yl]piperidine-3-acétique

20 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylpropyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbutyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique

25 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-fluorophényl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique

30 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-fluorophényl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique

35 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique

- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(cyclopropylméthyl)piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropyléthyl)piperidin-3-yl]propan-1-oïque
- 5 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(cyclobutylméthyl)piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutyléthyl)piperidin-3-yl]propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(cyclopentylméthyl)piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- 10 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyléthyl)piperidin-3-yl]propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(cyclohexylméthyl)piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyléthyl)piperidin-3-yl]propan-1-oïque
- 15 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylméthyl)piperidin-3-yl]propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptyléthyl)piperidin-3-yl]propan-1-oïque
- 20 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopropylthio)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclobutylthio)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- 25 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopentylthio)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- 30 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-méthylthioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- 35 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-méthylthio)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque

- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-éthylthioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-éthylthio)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- 5 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(n-propylthio)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylthio)éthyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- 10 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(n-butylthio)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2-yl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- 15 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)thio)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- 20 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-chloro-thien-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- 25 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-chloro-thien-2-yl)thio)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- 30 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-chloro-thien-2-yl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chloro-thien-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque
- 35 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)thio)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oïque

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-4-thien-2-yl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oïque
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-méthyl-4-thien-2-yl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oïque
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-méthyl-4-thien-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oïque
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-4-thien-2-yl)thio-propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oïque
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-4-thien-2-yl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oïque
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-4-thien-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oïque
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-4-thien-2-yl)thio-propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oïque
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oïque
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3-yl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oïque
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oïque
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oïque
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oïque
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(fur-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oïque
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oïque
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3-yl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oïque
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(fur-3-yl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oïque

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- <i>l</i> -(2-(<i>trans</i> -3-yl)thioéthyl)piperidin-3-yl}propan-1-olique	5
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- <i>l</i> -(2-(<i>trans</i> -3-yl)thioéthyl)piperidin-3-yl}propan-1-olique	5
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- <i>l</i> -(2-(1-méthyl- <i>pyrrol</i> -2-yl)propyl)piperidin-3-yl}propan-1-olique	10
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- <i>l</i> -(2-(1-méthyl- <i>pyrrol</i> -2-yl)thioéthyl)piperidin-3-yl}propan-1-olique	10
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- <i>l</i> -(2-(1-méthyl- <i>pyrrol</i> -2-yl)thioéthyl)piperidin-3-yl}propan-1-olique	15
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- <i>l</i> -(2-(1-méthyl- <i>pyrrol</i> -3-yl)thioéthyl)piperidin-3-yl}propan-1-olique	20
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- <i>l</i> -(2-(1-méthyl- <i>pyrrol</i> -3-yl)thioéthyl)piperidin-3-yl}propan-1-olique	25
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- <i>l</i> -(2-(1-méthyl- <i>imidazol</i> -2-yl)propyl)piperidin-3-yl}propan-1-olique	30
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- <i>l</i> -(2-(1-méthyl- <i>imidazol</i> -2-yl)thioéthyl)piperidin-3-yl}propan-1-olique	35

- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-imidazol-4-yl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 5 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-imidazol-4-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 10 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 15 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 20 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(oxazol-2-yl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(oxazol-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 25 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 30 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 35 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-yl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique

- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 5 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4-yl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 10 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[5-(pyridin-4-yl)pentyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 15 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-2-yl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 20 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 25 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-4-yl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-4-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 30 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-5-yl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 35 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-5-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique

- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 5 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2-yl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 10 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridazin-3-yl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 15 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-3-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 20 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridazin-4-yl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-4-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 25 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 30 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 35 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique

- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 5 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthyl-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthyl-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 10 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluorométhyl-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhyl-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 15 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhyl-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxy-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxy-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 20 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxy-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluoro-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 25 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluoro-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-dichloro-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 30 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichloro-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trichloro-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 35 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-dichloro-phényl)prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-olique

- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 5 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 10 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 15 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 20 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-2-méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 25 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloro-6-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 30 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 35 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique

- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrotol-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 5 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrotol-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 10 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-5-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 15 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 20 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-5-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 25 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 30 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 35 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)thiompropyl]piperidin-3-yl) propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phényl-prop-2-
vinyl]-cyclopentidin-3-yl)propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluoro-*n*butyl)-proco-2-*vinyl*]-piperidin-3-*yl*)nonan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-*ph*ényl)-proco-2-vinyl]-*o*-picéridin-3-yl)nonan-1-oïque

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)-propano-2-nyl]-piperidin-3-yl)propano-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-*n*hényl)-*trans*-2-vinyl]-*n*iméridin-3-yl)nonan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-{4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-*n*butyl)-*trans*-2-vinyl-piperidin-3-yl]propan-1-olique

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-*n*butyl)-oxaz-2-ynyl]-vinicidin-3-yl)propan-1-oïque

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphényl)-uron-2-vinyl]-vinylidène-3-yl)propanoï-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl])-1-[3-(4-méthylphényl)-amino-2-vinyl]-piperidin-3-yl]propanoate-1-olique

Acide (3*R*,4*R*)-3-{4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluorométhyl-phényl)-*trans*-2-vinyl-piperidin-3-yl)]propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-{4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhyl-phényl)-croton-2-ynyl]-imididin-3-yl} propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-{4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluoro-

Acide (3*R*,4*R*)-3-{4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxy-

Acide (3*R*,4*R*)-3-{4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxy-

Acide (3*R*,4*R*)-3-{4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxy-

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluoro-*trans*-2-vinyl-*cis*-indolin-3-yl)propan-1-ique

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R,S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluorophényl)prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-dichlorophényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichlorophényl)-proo-2-yny]-piperidin-3-yl}propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichlorophényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-{4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl} propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-{4-[3-(*R,S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-dichlorophényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl} propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R,S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl} propan-1-olique

Acide (3*R*,4*R*)-3- (4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl) propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl) propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl) propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl) propan-1-oïque

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-2-méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl) propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-(4-[3-(*R,S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl) propan-1-oïque

Acide (3*R*,4*R*)-3-{4-[3-(*R*,*S*)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-diméthylphényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oïque

- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloro-6-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 5 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 10 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyridol-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 15 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyridol-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 20 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-5-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 25 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 30 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 35 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-5-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique

- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 5 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 10 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 15 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 20 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropen-2-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbutan-3-yl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylpropen-2-yl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 25 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbutan-3-yl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylpropen-2-yl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbutan-3-yl]piperidin-3-yl)propan-1-olique
- 30 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-phénylthio-éthyl]piperidine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio-propyl]piperidine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-phénylthio-éthyl]piperidine
- 35 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-fluorophénylthio-éthyl)piperidine

- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)thio-
propyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(oxazol-2-yl)thioéthyl]
piperidine
5 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)thio-
propyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thio-
éthyl]piperidine
10 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thio-
propyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)thio-
éthyl]piperidine
15 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)thio-
propyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-2-yl)thio-
éthyl]piperidine
20 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)thio-
propyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin-2-yl)thio-
éthyl]piperidine
25 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)thio-
propyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-3-yl)thio-
éthyl]piperidine
30 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)thio-
propyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-4-yl)thio-
éthyl]piperidine
35 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)thio-
propyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phényl-prop-2-ynyl]-
piperidine

- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluoro-phényl)-
prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)-
prop-2-ynyl]piperidine
5 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluoro-phényl)-
prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-phényl)-
prop-2-ynyl]piperidine
10 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-phényl)-
prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-phényl)-
prop-2-ynyl]piperidine
15 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-phényl)-
prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthyl-phényl)-
prop-2-ynyl]piperidine
20 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluorométhyl-
phényl)-prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhyl-
phényl)-prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhyl-
phényl)-prop-2-ynyl]piperidine
25 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxy-phényl)-
prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxy-phényl)-
prop-2-ynyl]piperidine
30 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiaz-2-yl)-prop-2-
ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiaz-3-yl)-prop-2-
ynyl]piperidine
35 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)-prop-2-
ynyl]piperidine

- (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-4-yl)prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-5-yl)prop-2-ynyl]piperidine
5 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-4-yl)prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-5-yl)prop-2-ynyl]piperidine
10 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)prop-2-ynyl]piperidine
15 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine
20 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)prop-2-ynyl]piperidine
25 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-phenylthio-ethyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phenylthio-propyl]piperidine
30 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-fluorophenylthio]ethylpiperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-fluorophenylthio)propyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophenylthio)ethyl]piperidine
35 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophenylthio)propyl]piperidine

- (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorophenylthio)ethyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophenylthio)propyl]piperidine
5 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chlorophenylthio)ethyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophenylthio)propyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chlorophenylthio)ethyl]piperidine
10 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorophenylthio)propyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-chlorophenylthio)ethyl]piperidine
15 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophenylthio)propyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-methylphenylthio)ethyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-methylphenylthio)propyl]piperidine
20 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-methylphenylthio)ethyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-methylphenylthio)propyl]piperidine
25 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-methylphenylthio)ethyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-methylphenylthio)propyl]piperidine
30 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-trifluoromethylphenylthio)ethyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluoromethylphenylthio)propyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluoromethylphenylthio)ethyl]piperidine
35 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluoromethylphenylthio)propyl]piperidine

- (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)thiopropyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)thioethyl]piperidine
5 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)thiopropyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-2-yl)thioethyl]piperidine
10 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)thiopropyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-yl)thioethyl]piperidine
15 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin-3-yl)thioethyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)thiopropyl]piperidine
20 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-4-yl)thioethyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)thiopropyl]piperidine
25 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluoro-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine
30 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluoro-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine
35 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine

- (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-methyl-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-methyl-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine
5 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-methyl-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine
10 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-methoxy-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine
15 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-methoxy-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-methoxy-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine
20 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]piperidine
25 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)-prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-5-yl)-prop-2-ynyl]piperidine
30 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)-prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-4-yl)-prop-2-ynyl]piperidine
35 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-yl)-prop-2-ynyl]piperidine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)-prop-2-ynyl]piperidine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine
5 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine
10 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-fluoro-4-phénylbutyl]piperidine-3-carboxylique
15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorométhoxyphénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhoxyphénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-cyanophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-cyanophénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cycloheptylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(tertbutylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(tertbutylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-cyano-3-fluorophényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-cyano-6-fluorophényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-acétamido-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-trifluorométhoxyphényl]-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-fluoro-3-phénylpropyl]piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-fluoro-4-phénylbutyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6-tétrafuorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorométhoxyphénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhoxyphénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-cyanophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropryl]piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoropyridin-2-yl)thiopropryl]piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cycloheptylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(tertbutylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-cyano-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-cyano-6-fluoro-phényl]-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-acétamido-5-fluoro-phényl]-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-trifluorométhoxy-phényl]-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-fluoro-3-phénylpropyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-fluoro-4-phénylbutyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6-tétrafuorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,4,6-tétrafuorophénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorométhoxyphénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhoxyphénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-cyanophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-cyanophénylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoropyridin-2-yl)thio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cycloheptylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(tertbutylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(tertbutylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluoro-phényl)-prop-2-yny]piperidine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-yny]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-yny]piperidine-3-carboxylique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-yny]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,6-trifluoro-phényl)-prop-2-yny]piperidine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-cyano-3-fluoro-phényl)-prop-2-yny]piperidine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-cyano-6-fluoro-phényl)-prop-2-yny]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-acétamido-5-fluoro-phényl)-prop-2-yny]piperidine-3-carboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-trifluorométhoxy-phényl)-prop-2-yny]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-fluoro-3-phényl)propyl]piperidine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-fluoro-4-phényl)butyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phényl)thio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)thio)propyl]piperidine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phényl)thio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)thio)propyl]piperidine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6-tetrafluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,4,6-tetrafluorophénylthio)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-5-chlorophényl)thio)éthyl]piperidine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorométhoxyphénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhoxyphénylthio)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-cyanophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-cyanophénylthio)propyl]piperidine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thio)éthyl]piperidine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thio-
propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoropyridin-2-
yl)thio-éthyl]piperidine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoropyridin-2-
yl)thio-propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptyl-
thio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cycloheptyl-
thio)propyl]piperidine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(tertbutyl-
thio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(tertbutyl-
thio)propyl]piperidine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluoro-phényl)-
prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-
prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluoro-phényl)-
prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-
prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,6-trifluoro-phényl)-
prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-cyano-3-fluoro-
phényl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyano-6-fluoro-phényl)-
prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-acétamido-5-fluoro-
phényl]-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-trifluorométhoxy-
phényl]-prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-fluoro-
3-phényl]propyl]piperidine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-fluoro-
4-phényl]butyl]piperidine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-
difluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-
difluorophénylthio)propyl]piperidine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-
difluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-
difluorophénylthio)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
difluorophénylthio)propyl]piperidine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-
(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-
fluoro-5-chlorophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-
fluoro-5-chlorophénylthio)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-
trifluorométhoxyphénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-
trifluorométhoxyphénylthio)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-
cyanophénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-
cyanophénylthio)propyl]piperidine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
(pyridin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-
(pyridin-2-yl)thio)propyl]piperidine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-
fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-
fluoropyridin-2-yl)thio)propyl]piperidine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
(cycloheptylthio)éthyl]piperidine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-
(cycloheptylthio)propyl]piperidine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(terbutylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(terbutylthio)propyl]pipéridine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-cyano-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-cyano-6-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-acétamido-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-trifluorométhoxy-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-fluoro-3-phényl)propyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-fluoro-4-phényl)butyl]pipéridine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophénylthio)prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6-tétrafuorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,4,6-tétrafuorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorométhoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhoxyphénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-cyanophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-cyanophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cycloheptylthio)propyl]pipéridine-3-acétique
- 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(terbutylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(terbutylthio)propyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-cyano-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- 10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-cyano-6-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(acétamido-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-trifluoro-méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
- (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(phénylthio)éthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénylthio)éthyl]pipéridine
- 20 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phénylthio)propyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)éthyl]pipéridine
- 25 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6-tétrafuorophénylthio)éthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6-tétrafuorophénylthio)propyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,4,6-tétrafuorophénylthio)éthyl]pipéridine
- 30 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)propyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluoro-méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine
- 35 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluoro-méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine

- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-cyano-phénylthio)éthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-cyano-phénylthio)propyl]pipéridine
- 5 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine
- 10 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-pyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]pipéridine
- 15 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cycloheptylthio)propyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(tertbutylthio)éthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(tertbutylthio)propyl]pipéridine
- 20 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
- 25 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
- 30 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-cyano-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
- 35 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-cyano-6-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-acétamido-5-fluoro-phényl]-prop-2-ynyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-trifluorométhoxy-phényl]-prop-2-ynyl]pipéridine
5 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophénylthio)propyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine
10 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophénylthio)propyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)éthyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,6-tétrafluorophénylthio)éthyl]pipéridine
15 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)propyl]pipéridine
20 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorométhoxyphénylthio)éthyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhoxyphénylthio)propyl]pipéridine
25 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-cyanophénylthio)éthyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-cyanophénylthio)propyl]pipéridine
30 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine
35 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine

- (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cycloheptylthio)propyl]pipéridine
5 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(tertbutylthio)éthyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(tertbutylthio)propyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
10 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
15 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-cyano-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
20 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-cyano-6-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-acétamido-5-fluoro-phényl]-prop-2-ynyl]pipéridine
25 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-trifluorométhoxy-phényl]-prop-2-ynyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine
30 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophénylthio)propyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine
35 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophénylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)éthyl]pipéridine
 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)propyl]pipéridine
 5 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine
 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)propyl]pipéridine
 10 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorométhoxyphénylthio)éthyl]pipéridine
 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhoxyphénylthio)propyl]pipéridine
 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-cyanophénylthio)éthyl]pipéridine
 15 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-cyanophénylthio)propyl]pipéridine
 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine
 20 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine
 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine
 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine
 25 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]pipéridine
 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cycloheptylthio)propyl]pipéridine
 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(tertbutylthio)éthyl]pipéridine
 30 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(tertbutylthio)propyl]pipéridine
 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
 35 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
 5 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
 10 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-cyano-3-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-cyano-6-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-acétamido-5-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
 15 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-trifluorométhoxyphényl)-prop-2-ynyl]pipéridine
 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(6-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
 20 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(6-fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(6-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(6-fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique
 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(6-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(6-fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique
 30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(6-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(6-fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique
 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(6-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(6-fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(6-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(6-fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-acétique

- 5 Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

Exemple 1

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)piperidine-3-carboxylique

- 10 Un mélange de 0,2 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl) piperidine-3-carboxylate de 3-phénylpropyle, 3 cm³ de dioxanne et 1 cm³ de soude aqueuse normale est porté à 60°C, sous agitation, pendant 16 heures. Après refroidissement du mélange réactionnel et dilution par 25 cm³ d'eau, on extrait 3 fois par 20 cm³ d'éther. Les phases étherées réunies sont lavées 3 fois par 10 cm³ d'eau. Après séchage de la solution étherée sur sulfate de magnésium, en présence de charbon animal, puis filtration sur papier, on mélange sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 25°C. On obtient 0,060 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)piperidine-3-carboxylique sous forme d'une laque incolore.

- 20 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₃SO d₆, δ en ppm) : de 1,35 à 1,95 (mt : 9H) ; 2,30 (t large, J = 11 Hz : 1H) ; 2,38 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; de 2,45 à 2,65 (mt : 3H) ; 2,60 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 2,90 (mf : 1H) ; de 2,95 à 3,15 (mf : 3H) ; 3,95 (s : 3H) ; de 7,15 à 7,25 (mt : 3H) ; de 7,25 à 7,35 (mt : 3H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,63 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

- 25 (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)piperidine-3-carboxylate de 3-phénylpropyle

- A une solution de 0,91 g de chlorhydrate d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique dans 20 cm³ de diméthylformamide anhydre, on ajoute sous agitation, à une température voisine de 25°C, 1,75 g de carbonate de potassium, puis 1,15 cm³ de 1-bromo phénylpropane. La suspension est amenée à une température voisine de 60°C pendant 17 heures. Après refroidissement, le mélange est versé sur 200 cm³ d'eau, extrait par 3 fois 30 cm³ d'éther. Les extraits étherés

réunis sont lavés par 2 fois 20 cm³ d'eau. La solution étherée est extraite par 20 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux normal, et 2 fois par 20 cm³ d'eau. Les extraits aqueux réunis sont rendus alcalins par addition d'hydrogencarbonate de sodium solide. Après extraction par 3 fois 20 cm³ d'éther et lavage des extraits étherés par 3 fois 20 cm³ d'eau, on sèche sur sulfate de magnésium en présence de 0,1 g de charbon animal. Après filtration sur papier, puis concentration sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C, on obtient 0,84 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)piperidine-3-carboxylate de 3-phénylpropyle, sous forme d'huile de couleur brun-clair.

- 10 Le chlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

8,8 g de d'acide (3R,4R)-1-benzoyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique sont chauffés, sous agitation, dans 200 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5N, à une température voisine de 100°C pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est repris par 100 cm³ d'actone. Le mélange est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 60°C. Cette opération est répétée deux fois supplémentaires. Le résidu est enfin trituré dans 100 cm³ d'actone, jusqu'à cristallisation. Après filtration des cristaux, et séchage au dessiccateur sous pression réduite (10 kPa), on obtient 7,2 g de chlorhydrate d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide beige fondant aux environs de 270°C (fusion pâteuse).

L'acide (3R,4R)-1-benzoyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

- 25 25 g de (3R,4R)-1-benzoyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinyl piperidine sont dissous dans un mélange de 250 cm³ de tétrachlorure de carbone et 250 cm³ d'actonitrile. 51,3 g de métapériodate de sodium en solution dans 325 cm³ d'eau sont ajoutés à une température voisine de 20°C, sous bonne agitation, puis 0,27 g de trichlorure de ruthénium hydrate. La réaction, légèrement exothermique, est maintenue au voisinage de 30°C pendant 15 minutes après l'addition des réactifs. Le mélange est agité 2 heures à température ambiante. La suspension obtenue est filtrée, l'insoluble lavé par 5 fois 80 cm³ de dichlorométhane. Après agitation du filtrat, la phase organique est décantée, la phase aqueuse saturée par du chlorure de sodium,

puis extraite par deux portions supplémentaires de 300 cm³ de dichlorométhane. Les extraits organiques réunis sont lavés à l'eau (3 fois 200 cm³), séchés sur sulfate de magnésium, filtrés sur papier, puis concentrés sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 23,2 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie, à pression atmosphérique, sur gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 6,5 cm; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (97/3 en volumes), et en recueillant des fractions de 400 cm³. Les fractions 4 à 8 sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (5 kPa). On obtient 11,8 g d'une huile brune. Celle-ci est dissoute dans 60 cm³ d'acétonitrile portés au reflux pendant quelques minutes en présence de 0,5 g de charbon animal. Après filtration, la solution obtenue est refroidie. Le produit qui a cristallisé est essoré, lavé par 2 fois 10 cm³ d'acétonitrile. Le solide est séché au dessiccateur sous vide potassique (10 kPa). On obtient 8,8 g d'acide (3R,4R)-1-benzoyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique sous forme d'un solide beige fondant à 160°C.

La (3R,4R)-1-benzoyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine peut être préparée de la manière suivante :

A une solution agitée de 20,8 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine dans 270 cm³ de chloroforme, on ajoute 18,4 cm³ de triéthylamine, puis, en 1 heure, une solution de 7,2 cm³ de chlorure de benzoyle dans 50 cm³ de chloroforme. Après 1 heure 30 minutes d'agitation du mélange à une température voisine de 20°C, 100 cm³ d'eau distillée sont ajoutés au mélange réactionnel. La phase chloroformique est décantée, lavée par 2 fois 100 cm³ d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, la solution chloroformique est concentrée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 25 g de (3R,4R)-1-benzoyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine, sous forme d'huile brune.

La (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine peut être obtenue par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2354771.

30 Exemple 2

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

A une solution de 0,185 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylique dans 4 cm³ de diméthylformamide anhydre, on ajoute sous agitation 0,057 cm³ de 2-iodothiophène et 1,42 cm³ de triéthylamine, puis 0,038 g de tétrakis (triphenylphosphine) palladium et 0,019 g d'iodure cuivreux. La solution est agitée pendant 20 heures à une température voisine de 20°C. 75 cm³ d'acétate d'éthyle et 75 cm³ d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel. Après agitation du mélange, la phase aqueuse est décantée, puis neutralisée à pH 6 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1N. La phase aqueuse est extraite par 50 cm³ d'acétate d'éthyle; l'extrait est lavé par 2 fois 75 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis mélangée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,090 g d'une huile de couleur jaune que l'on purifie par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 1 cm; hauteur 30 cm), en éluant, sous une pression de 50 kPa d'azote, par un mélange dichlorométhane-méthanol (92/8 en volumes), et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 12 à 15 sont réunies, concentrées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. L'huile obtenue est reprise par 1 cm³ de dioxane chlorhydrique 4N. Après concentration dans les mêmes conditions que précédemment, et reprise du résidu dans 10 cm³ d'éther diéthylique, on recueille après filtration, 0,030 g de dichlorhydrate d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : de 1,15 à 2,10 et de 3,00 à 3,65 (ms : 14H) ; 3,98 (s : 3H) ; de 4,25 à 4,55 (mf : 2H) ; 7,16 (dd, J = 5 et 3 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,60 (mt : 4H) ; 7,75 (d large, J = 5 Hz : 1H) ; 7,96 (mt : 1H) ; 8,79 (mt : 1H) ; de 10,50 à 10,70 (mf étalé : 1H) ; de 12,85 à 13,15 (mf étalé : 1H).

L'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

0,3 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de (prop-2-ynyle) dans 3 cm³ de dioxane et 1,48 cm³ de soude N sont chauffés, sous agitation, à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 50°C. Au résidu solide obtenu, on ajoute 1,48 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux normal, puis 10 cm³ d'eau. La solution obtenue est extraite par 5 fois 20 cm³ de dichlorométhane. Les extraits organiques sont réunis, puis concentrés sous

pression réduite (5 kPa). On obtient 0,189 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'une meringue de couleur blanche.

Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de prop-2-ynyle peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,835 g de chlorhydrate d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique, dans 15 cm³ de diméthylformamide anhydre, on ajoute 0,95 g de carbonate de potassium, puis 0,36 cm³ de bromure de propargyle.

Le mélange est agité sous atmosphère d'azote, à une température voisine de 70°C pendant 18 heures. On ajoute au mélange réactionnel 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'eau distillée. La phase organique est décantée, puis lavée par 5 fois 40 cm³ d'eau, et 2 fois 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis mélangée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, jusqu'à concentration maximum.

L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 2 cm; hauteur 40 cm), en éluant, sous une pression d'azote de 50 kPa, par de l'acétate d'éthyle, et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 17 à 21 sont réunies, concentrées sous pression réduite (5 kPa), à une température de 40°C. On obtient 0,300 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)-3-pipéridinecarboxylate de prop-2-ynyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Le chlorhydrate d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1

Exemple 3

25 Dihydrodrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)-2-éthyl]pipéridine-3-carboxylique

Un mélange de 0,54 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)-2-éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 4 cm³ de méthanol et 0,8 cm³ de soude aqueuse SN est chauffé sous agitation à 60°C pendant 20 heures. Après mélange des solvants sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est repris dans 10 cm³ d'eau, puis acidifié par 0,4 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. La solution est mélangée dans les mêmes conditions, puis le résidu obtenu est trituré dans un mélange de

dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). L'insoluble est filtré, lavé par 5 cm³ de dichlorométhane. Le filtrat est séché sur sulfate de sodium, puis concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu est trituré dans 10 cm³ d'éther diisopropylique, puis additionné, sous agitation, de 1 cm³ d'éther diisopropylique chlorhydrique 5N. Les cristaux sont séparés par filtration, puis lavés par 2 fois 5 cm³ d'éther diisopropylique. Après séchage à l'air, on obtient 0,45 g de dichlorhydrate d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)-2-éthyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide amorphe de couleur jaune-pâle fondant au voisinage de 140°C en devenant pâteux.

10 Spectre infra rouge (KBr): 3058 et 3012 cm⁻¹ (ν CH aromatiques); 2935 et 2862 cm⁻¹ (ν CH₂); 3000 et 2750 cm⁻¹ (ν OH acide); 2800 et 1900 cm⁻¹ (ν NH (sel d'amine tertiaire + sel de quinoline)); 1719 cm⁻¹ (ν C=O acide); 1618; 1600; 1578; 1541 et 1496 cm⁻¹ (ν C=C noyaux aromatiques); 1274 cm⁻¹ (ν C-O acide); 1251 et 1216 cm⁻¹ (ν_{as} C-O éther); 1021 cm⁻¹ (ν_s C-O éther + ν C-O alcool); 847 cm⁻¹ (γ CH quinoline 4-6 disubstituée); 781 et 729 cm⁻¹ (γ CH phényle 1-3 disubstitué).

Spectre de masse (IE - m/z): =482 (M⁺); 438 (M-CO₂); 341 (M-C₂H₅SN)⁺ pic de base; 297; 341 (M-CO₂); 186 (C₁₀H₁₁NO⁺); 128 (C₈H₈SN)⁺; 36 (HCl)

20 Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)-2-éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

En opérant par analogie avec l'exemple 4 ci-après, mais à partir de chlorhydrate du (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 2-bromo-1-(3-fluorophényl)thioéthane, on obtient 0,55 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)-2-éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CCl₄): 2949 cm⁻¹ νCH aliphatiques; 1737 cm⁻¹ νC=O; 1227 cm⁻¹ ν C-O éther; 845 cm⁻¹ γCH quinoline.

Le chlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle a été préparé dans les conditions de l'exemple 6.

Exemple 4

30 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(p-ténylthioéthyl)]pipéridine-3-carboxylique

Une suspension de 0,7 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(phénylthioéthyl)]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 5 cm³ de méthanol additionnés de 2,9 cm³ de soude aqueuse N est agitée pendant 2 heures à une température voisine de 80°C. La solution obtenue est neutralisée par 0,18 cm³ d'acide acétique, puis mélangée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm ; diamètre 3 cm ; hauteur 20 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-éthanol (90/10 en volumes), et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 21 à 52 sont réunies, concentrées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,53 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(phénylthioéthyl)]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'une huile de couleur beige.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₃SO d₆, 8 en ppm) : de 1,35 à 1,95 (mt : 7H) ; 2,28 (t large, J = 10,5 Hz : 1H) ; 2,43 (d large, J = 10,5 Hz : 1H) ; 2,59 (mt : 1H) ; 2,64 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,77 (mf : 1H) ; 2,93 (mf : 1H) ; 3,03 (mt : 2H) ; 3,13 (mt : 2H) ; 3,95 (s : 3H) ; 7,21 (t, J = 7,5 et 2 Hz : 1H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 7H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,63 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-phénylthioéthyl)]piperidine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

20 1 g de chlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle 1 g de carbonate de potassium sont agités à une température voisine de 20°C dans 100 cm³ d'acétonitrile pendant 20 minutes. Après addition de 0,61 g de 2-bromo-1-phénylthioéthane préalablement dissous dans 5 cm³ d'acétonitrile, le mélange est chauffé à une température voisine de 60°C pendant 5 heures. Après addition de 20 cm³ de diméthylformamide et 0,61 g supplémentaire de 2-bromo-1-phénylthioéthane, le chauffage est maintenu encore 8 heures 30 minutes. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré ; la solution obtenue est concentrée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 70°C. Le résidu est repris dans 50 cm³ d'éthanol, puis concentré à nouveau dans les mêmes conditions que ci-dessus. Le résidu est dilué par 30 cm³ d'eau, puis extrait par 3 fois 20 cm³ de dichlorométhane. Les extraits réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, concentrés sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 1 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm ; diamètre

3,5 cm ; hauteur 20 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-éthanol (90/10 en volumes), et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 15 à 26 sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,79 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-phénylthioéthyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Le chlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé dans les conditions de l'exemple 6.

Exemple 5

10 Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)piperidine-3-carboxylique

Un mélange composé de 0,5 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle, 0,8 cm³ de soude 5 N et 5 cm³ de méthanol est agité à 70°C pendant 3 heures. Après mélange de la solution obtenue sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, on obtient un résidu solide (0,67g) que l'on reprend par 10 cm³ de dichlorométhane. Le mélange est refroidi à une température voisine de 0°C, puis additionné de 1 cm³ d'éther diisopropylique chlorhydrique 6,3 N. On ajoute goutte à goutte 10 cm³ d'éther éthylique sous agitation. Après 15 minutes de repos, la suspension est filtrée, puis lavée par 2 fois 5 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-éther éthylique (5/5 en volumes), puis 2 fois 5 cm³ d'éther. On obtient 0,34 g d'un solide que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µm ; diamètre 1,5 cm ; 8,5 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (80/20 en volumes), et en recueillant des fractions de 3 cm³. Les fractions 7 à 35 sont réunies, concentrées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est triuré par deux fois dans 10 cm³ d'éther éthylique, puis concentré sous pression réduite dans les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 0,14 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)piperidine-3-carboxylique sous forme d'un solide de couleur crème, fondant au voisinage de 168°C en devenant pâteux.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD)₃SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, 8 en ppm) : de 1,35 à 2,30 et de 2,90 à 3,65 (mts : 12H) ; 3,99 (s :

3H) ; de 4,20 à 4,50 (mt : 2H) ; de 5,40 à 5,60 (mt : 1H) ; de 7,25 à 7,70 (mt : 5H) ; de 7,70 à 7,80 (mt : 1H) ; 7,99 (mt : 1H) ; 8,20 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 9,01 (d large, J = 5 Hz : 1H).

5 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle

A une solution agitée de 1,59 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 25 cm³ de méthanol, on ajoute par petites fractions, à une température voisine de 20°C et sous atmosphère inerte, 0,15 g de borohydrure de sodium. Le mélange est ensuite agité pendant 75 minutes à une température voisine de 20°C. Puis, on ajoute 15 cm³ d'eau distillée en maintenant la même température. Le mélange, d'aspect laiteux, est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est repris dans 40 cm³ d'eau distillée additionnée de 80 cm³ de dichlorométhane, agité, puis décanté. La phase organique est soustraite, puis lavée par une fois 40 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, puis mélange du solvant sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, on obtient 1,39 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'un solide d'aspect meringué, et collant, de couleur orange.

20 Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

Une suspension de 4,51 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 2,3 g de carbonate de potassium dans 75 cm³ d'acétone est chauffée sous agitation à une température voisine de 58°C. A cette température, on ajoute goutte à goutte une solution de 2,5 cm³ de 1-bromo-3-phénylpropane dans 7,5 cm³ d'acétone. Le chauffage est prolongé pendant 19 heures. Après refroidissement, la masse réactionnelle est filtrée ; le gâteau est lavé par 2 fois 30 cm³ d'acétone. Le filtrat et les eaux de lavage sont réunis, concentrés sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. On obtient 7,12 g d'un produit sous forme d'huile que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 7 cm ; masse 712 g), en éluant par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniac (12/2,25/0,38 en volumes), et en recueillant des fractions de 65 cm³. Les fractions 9 à 14 sont réunies,

puis concentrées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. On obtient 6,7 g d'une huile que l'on soumet à une seconde purification par chromatographie à pression atmosphérique sur colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 4,8 cm ; masse 336 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (9/1 en volumes), et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 71 à 122 sont réunies puis concentrées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. On obtient 1,66 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur brune.

10 Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 19,4 g d'acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridine-3-carboxylique (teneur à 80 %) dans 355 cm³ de méthanol est refroidie à une température voisine de -30°C. On ajoute sous agitation 7,7 cm³ de chlorure de thionyle en maintenant la température entre -25 et -30°C. Après l'addition, on maintient le mélange aux environs de -30°C pendant 30 minutes, puis on laisse revenir la température aux environs de 20°C. Après agitation à température ambiante pendant 19 heures, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est repris par 300 cm³ d'eau additionnés de 200 cm³ de dichlorométhane, puis agité. La phase organique est décantée ; la phase aqueuse est à nouveau extraite par 200 cm³ de dichlorométhane. La solution aqueuse est amenée à pH 8 par addition progressive d'hydrogencarbonate de sodium solide. Après extraction de la solution alcaline obtenue par 3 fois 200 cm³ de dichlorométhane, les extraits organiques réunis sont lavés par 2 fois 200 cm³ d'eau, puis séchés sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, la solution organique est concentrée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 4,51 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'une laque de couleur brune.

30 L'acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridine-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 36 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine dans 54 cm³ d'acétone est refroidie à une température voisine de 0°C.

On ajoute en 15 minutes, sous agitation, 150 cm³ d'acide sulfurique 3 M, en maintenant la température entre 0 et 5°C. On abaisse la température au voisinage de 0°C et l'on ajoute goutte à goutte au mélange une solution de 32 g de permanganate de sodium dans 200 cm³ d'eau distillée. Le mélange réactionnel est agité 45 minutes supplémentaires à une température comprise entre 10 et 15°C, puis on laisse remonter la température au voisinage de 20°C. Après agitation 3 heures à cette température, la masse réactionnelle est refroidie à une température voisine de 0°C, puis on ajoute lentement 160 cm³ de lessive de potasse à 38 % à une température inférieure à 10°C. Après 30 minutes d'agitation à une température voisine de 10°C, le mélange est filtré. Le gâteau est repris dans 300 cm³ d'eau additionnés de 15 cm³ de lessive de potasse à 38 %, et agité pendant 20 minutes. Après filtration, puis lavage du gâteau par 2 fois 200 cm³ d'eau distillée, les filtrats sont réunis puis additionnés de 24 g de di-tertiobutylcarbonate. La solution est agitée à une température voisine de 20°C pendant 15 heures. Après addition d'un litre d'acétate d'éthyle, et agitation, le mélange est décauté, la phase aqueuse séparée puis amenée à pH 5 par addition de 38 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux concentré à 37 %. Le mélange est extrait à nouveau par 5 fois 1 litre d'acétate d'éthyle. Les extraits sont réunis puis lavés par 2 fois 1 litre d'eau saturée en chlorure de sodium. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur papier, concentrée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 21,2 g d'acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(4-butoxy-carbonyl)pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide brun foncé à 114°C en devenant pâteux.

La (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine peut être obtenue par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2354771.

Exemple 6

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylprop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylique

Une solution de 0,25 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylprop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 6 cm³ de méthanol est additionnée de 0,41 cm³ de soude aqueuse 5N, puis chauffée à une température voisine de 57°C pendant 18 heures 30 minutes en atmosphère inerte. Le mélange est refroidi puis concentré sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de

40°C. Le résidu est repris par 10 cm³ d'eau, acidifié par 2 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux N, concentré sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est trituré dans 10 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes), puis filtré. L'insoluble est lavé par 2 fois 10 cm³ de dichlorométhane. Les filtrats organiques réunis sont concentrés sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 30°C. On obtient un résidu de 0,22 g que l'on agite dans un mélange de 20 cm³ d'eau et 15 cm³ de dichlorométhane. La phase aqueuse est décauté, puis extraite par 3 fois 10 cm³ de dichlorométhane. Cette phase aqueuse est concentrée à sec, sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu est trituré dans 10 cm³ d'un mélange dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). L'insoluble est filtré, puis le gâteau est lavé par 5 cm³ du même mélange. Le filtrat est séché sur sulfate de magnésium, puis concentré sous pression réduite, dans les mêmes conditions que précédemment, et enfin séché sous pression partielle (13 Pa), à une température voisine de 40°C pendant 2 heures. On obtient 0,11 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylprop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylique sous forme d'un solide meringué de couleur jaunepâle, fondant aux environs de 166°C en devenant pâteux.

Spectre infra rouge (KBr): 2931; 2859 cm⁻¹ (ν CH₂); 3000 et 2750 cm⁻¹ (ν OH acide); 2800 et 1900 cm⁻¹ (ν NH (sel d'amine tertiaire + sel de quinoline)); 1719 cm⁻¹ (ν C=O acide); 1618; 1601; 1542 et 1492 cm⁻¹ (ν C≡C noyaux aromatiques); 1275 cm⁻¹ (ν C-O acide); 1225 cm⁻¹ (ν_{as} C-O éther); 1022 cm⁻¹ (ν_s C-O éther); 846 cm⁻¹ (ν CH quinoline 4-6 disubstituée); 761 et 693 cm⁻¹ (ν CH phényl monosubstitué).

Spectre de masse (IE- m/z) 442 (M⁺); 398 (M-CO₂)⁺; 327 (M-C₆H₅)⁺; 283; 327 (M-CO₂)⁺; 186 (C₁₀H₁₀ON)⁺; 115 (C₆H₇)⁺; 44 (CO₂)⁺; 36 (HCl)⁺ pic de base

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylprop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle

A une solution agitée de 0,7 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 12 cm³ d'acétonitrile, on ajoute, sous atmosphère inerte, à une température voisine de 20°C, 0,138 g de tétrakis(triphenylphosphine)palladium, 0,041 g de triphénylphosphine et 0,070 g d'iode cuivreux. On ajoute ensuite 0,56 g d'iodobenzène, puis 0,51 cm³ de triéthylamine. Le mélange est agité pendant 22 heures à une température voisine de

20°C, puis filtré. Le gâteau est lavé par 3 fois 10 cm³ d'acétonitrile. Les filtrats réunis sont additionnés de 100 cm³ de dichlorométhane et 100 cm³ d'eau, puis agités. La phase organique est décantée, lavée par 3 fois 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, puis filtration, la solution organique est mélangée sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 1,1 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 3 cm; 65 g), en éluant par l'acétate d'éthyle, et en recueillant des fractions de 2,5 cm³. Les fractions 52 à 210 sont réunies, concentrées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 33°C. On obtient 0,64 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylprop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile de couleur brun-clair.

Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

15 A une suspension agitée de 10 g de chlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 100 cm³ de diméthylformamide anhydre, et sous atmosphère inerte, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 14,7 cm³ de triéthylamine, puis au bout de 45 minutes, 3 cm³ de bromure de propargyle dilués dans 10 cm³ de diméthylformamide anhydre. Après 15 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange est chauffé pendant 4 heures à une température voisine de 45°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans un mélange de 250 cm³ d'acétate d'éthyle et 250 cm³ d'eau distillée. Le mélange est agité quelques minutes, puis la phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 250 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 200 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, puis mélange du solvant sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C, on obtient 7,8 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 7 cm; 475 g), en éluant par l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 8 cm³. Les fractions 468 à 612 sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. On obtient 4,7 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'huile de couleur orangée.

Le chlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

5 A une suspension agitée de 4,29 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxy-carbonyl)pipéridine-3-carboxylique dans 50 cm³ de méthanol et refroidie à une température voisine de -30°C par un bain réfrigérant d'acétone et de carboglace, on ajoute goutte à goutte 2 cm³ de chlorure de thionyle. La solution obtenue est ramenée à une température voisine de 20°C, et le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à cette température. Après mélange de la solution sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est trituré dans 30 cm³ environ d'éther diisopropylique. Les cristaux obtenus sont essorés, lavés par 2 fois 10 cm³ d'éther diisopropylique, puis séchés à l'air. On obtient 4,20 g de chlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'un solide de couleur jaune clair, fondant en se ramollissant à une température voisine de 140°C.

15 L'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxy-carbonyl)pipéridine-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

3 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine sont dissous dans 3 cm³ d'acétone. A cette solution, refroidie à une température voisine de 5°C par un bain de glace et d'acétone, on ajoute sous agitation 14,5 cm³ d'acide sulfurique 3M préalablement refroidis à cette même température. A la solution obtenue, on ajoute en 30 minutes une solution de 4,64 g de permanganate de sodium monohydraté dans 25 cm³ d'eau, en maintenant la température entre 0 et 7°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à une température comprise entre 10 et 17°C.

20 La masse réactionnelle est filtrée ; l'insoluble est lavé par 2 fois 10 cm³ d'eau. On obtient d'une part une solution de couleur orangée, et d'autre part une masse minérale de couleur noire. La solution orangée est amenée à pH 10 par addition de 4,6 g de carbonate de sodium. Le mélange est filtré : on obtient une solution (1) et un insoluble minéral (2). La masse minérale de couleur noire est agitée pendant 30 minutes dans 20 cm³ d'eau après que le pH ait été amené à 12 par addition de 2 cm³ de lessive de potasse. Après filtration du mélange, on obtient une solution (3) et un insoluble minéral (4). Les insolubles (2) et (4) sont agités pendant 15 minutes dans 15 cm³ d'eau additionnés de 3 cm³ de lessive de potasse. La suspension est filtrée. On obtient une solution (5). Les solutions aqueuses (1), (3) et (5) sont réunies, additionnées de 2,31 g de di-tertiobutyl dicarbonate, et agitées pendant 15 heures à

une température voisine de 20°C. Le mélange est extrait par 6 fois 10 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 20 cm³ d'eau, puis par 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration, puis concentration sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 35°C, on obtient 2,86 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl) pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur beige, devenant pâteux à 154°C.

La (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine peut être obtenue par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2354771.

Example 7

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)prop-2-ynyl]péridine-3-carboxylate

Une solution de 0,28 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 10 cm³ de méthanol est additionnée de 0,44 cm³ de soude aqueuse 5N, puis chauffée à une température voisine de 57°C pendant 20 heures. Après refroidissement, la solution est mélangée sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient un résidu de 0,41 g qui est repris par 20 cm³ d'eau additionnés de 3,5 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. Après extraction de la phase aqueuse par 5 fois 15 cm³ de dichlorométhane, la phase aqueuse est concentrée à sec sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est trituré dans 10 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). L'insoluble est filtré, puis le gâteau est lavé par 10 cm³ du même mélange. Le filtrat est séché sur sulfate de magnésium, puis concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, et enfin séché sous vide (13 Pa), à une température voisine de 40°C pendant 2 heures. On obtient 0,15 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique sous forme d'un solide ternégué de couleur jaune-pâle, fondant aux environs de 154°C, en devenant pâteux.

Spectre infra rouge (KBr): 3057 cm^{-1} (ν CH aromatiques); 2933; 2864 cm^{-1} (ν CH_2); 3000; 2750 cm^{-1} (ν OH acide); 2800 et 1900 cm^{-1} (ν N-H (sel d'amine tertiaire + sel de quinine)); 1722 cm^{-1} (ν C=O acide); 1618; 1601; 1542 et 1493 cm^{-1} (ν C=C noyaux aromatiques); 1275 cm^{-1} (ν C-O acide); 1217 cm^{-1} (ν_{as} C-O éther); 1022 cm^{-1}

(ν , C-O éther) ; 847 cm^{-1} (γ CH quinoline 4-6 disubstituée) ; 765 cm^{-1} (γ CH phényl orthodisubstitué).

[illegible]

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

A une solution agitée de 0,7 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 14 cm³ d'acétonitrile, on ajoute, à une température voisine de 20°C et sous atmosphère inerte, 0,041 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et 0,070 g d'iodeure cuivreux. On ajoute ensuite 0,32 cm³ de fluoro-1 iodo-2 benzène et 0,51 cm³ de triéthylamine. Le mélange est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures. Le mélange réactionnel est filtré, le gâteau lavé par 3 fois 10 cm³ d'acétonitrile. Les filtrats réunis sont repris sous agitation par un mélange de 100 cm³ de dichlorométhane et 100 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, lavée par 3 fois 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, puis, après filtration, concentration sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 35°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 4 cm; hauteur 14 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle, et en recueillant des fractions de 2 cm³. Les fractions 333 à 160 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,56 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur brun-clair.

Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piptéridine-3-carboxylate de méthyle a été préparé dans les conditions de l'exemple 6.

Example 8

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique

Une solution de 0,66 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle est additionnée à une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N, puis chauffée à une température voisine de 100°C pendant 3 heures à l'issue desquelles sont additionnées

3,5 cm³ supplémentaires de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N. Après 4 heures, le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de 40°C puis concentré sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 60°C. Le résidu obtenu est repris dans 10 cm³ d'eau et 8 cm³ de dichlorométhane, puis décanté. La phase aqueuse est extraite 2 fois par 6 cm³ de dichlorométhane. La solution aqueuse est concentrée à sec sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est dissout dans 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes), séché sur sulfate de sodium, puis, après filtration, le solvant est mélangé sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans un mélange de propanol-2 et d'éther d'isopropyle, dissous à chaud, puis filtré sur papier. Le filtrat est refroidi à une température voisine de 25°C puis mélangé sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris dans 10 cm³ d'un mélange dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes) et reconcentré dans les mêmes conditions. On obtient 0,44 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'une meringue de couleur jaune, fondant aux environs de 222°C, en devenant pâteux.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,20 à 2,15 (mf : 6H) ; 2,35 (mf : 1H) ; de 3,00 à 3,90 (mt : 7H) ; 4,02 (s : 3H) ; 4,40 (s large : 2H) ; de 7,25 à 7,55 (mt : 4H) ; 7,60 (s large : 1H) ; 7,75 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,82 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 8,27 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,97 (d, J = 5 Hz : 1) ; de 11,15 à 11,45 (mf étalé : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

A une solution agitée de 1,2 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 25 cm³ d'acétonitrile, on ajoute, sous atmosphère inerte et à une température voisine de 20°C, 0,07 g de triphénylphosphine, 0,237 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et 0,12 g d'iodeure cuivreux. On ajoute ensuite 0,56 cm³ de 1-fluoro-3-iodo-benzène et 0,88 cm³ de triéthylamine. Après agitation pendant 20 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur Célite et le gâteau est lavé par de l'acétonitrile. Le filtrat est mélangé sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 35°C. Le résidu obtenu est repris par un mélange de 80 cm³ de dichlorométhane et 80 cm³ d'eau. Après décantation, la phase organique est lavée par

3 fois 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 1,91 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 μ : diamètre 3 cm ; 77 g), en éluant par l'acétate d'éthyle, et en recueillant des fractions de 5 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 1,08 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle a été préparé dans les conditions de l'exemple 6.

Exemple 2

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

Une solution de 0,37 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 6 cm³ de dioxanne additionnés de 1,6 cm³ de soude aqueuse N est agitée à une température voisine de 60°C pendant 20 heures. Après mélange des solvants sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 45°C, le résidu obtenu est repris par 20 cm³ d'eau, puis la phase aqueuse est lavée par 20 cm³ d'éther éthylique. Après décantation de l'éther, la phase aqueuse est neutralisée par 1,6 cm³ d'acide chlorhydrique N, puis extraite par 2 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont séchés sur sulfate de magnésium. La solution organique, après filtration, est mélangée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,21 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique sous forme d'une meringue de couleur beige, fondant vers 60°C, en devenant pâteux.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,35 à 1,90 (mt : 9H) ; 2,29 (t large, J = 11 Hz : 1H) ; 2,39 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; de 2,45 à 2,55 (mt : 2H) ; 2,58 (mt : 1H) ; 2,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; de 2,85 à 3,15 (mt : 4H) ; 3,95 (s : 3H) ; 6,88 (d large, J = 3 Hz : 1H) ; 6,95 (dd, J = 5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 4H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,63 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

En opérant par analogie avec l'exemple 4, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle et de 3-bromo-1-(thièn-2-yl)propane, on obtient 0,37 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une gomme de couleur brun-clair.

Spectre de masse (IE - m/z) : 466 (M⁺) ; 369 (M-C₅H₅S)⁺ ; 355 (M-C₆H₇S)⁺ pic de base ; 294 (M-C₁₁H₁₀NO)⁺ ; 186 (C₁₂H₁₂NO)⁺ ; 97 (C₅H₅S⁺).

Exemple 10

Trichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthioéthyl)]piperidine-3-carboxylique

Un mélange de 0,3 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthioéthyl)]piperidine-3-carboxylate de méthyle et de 0,44 cm³ de soude aqueuse 5N dans 2,5 cm³ de méthanol est chauffé à une température voisine de 60°C, sous agitation, pendant 20 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C ; le résidu est repris dans 5 cm³ d'eau, puis acidifié par addition de 1 cm³ d'acide chlorhydrique à 35 %. Le mélange est mélangé dans les mêmes conditions que ci-dessus, puis le résidu obtenu est trituré dans 10 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). Après filtration de l'insoluble, le filtrat est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,34 g de trichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthioéthyl)]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'une meringue de couleur jaune-pâle.

Spectre infra rouge (KBr) : 3097 cm⁻¹ (ν CH thiazole) ; 3058 et 3012 cm⁻¹ (ν CH aromatiques) ; 2929 et 28615 cm⁻¹ (ν CH₂) ; 3000 et 2750 cm⁻¹ (ν OH acide) ; 2800 et 1900 cm⁻¹ (ν N-H (sel d'ammonium tertiaire + sel de quinine)) ; 1715 cm⁻¹ (ν C=O acide) ; 1617 ; 1600 ; 1543 et 1496 cm⁻¹ (ν C=C noyaux aromatiques) ; 1274 cm⁻¹ (ν C-O acide) ; 1250 et 1219 cm⁻¹ (ν_{as} C-O éther) ; 1020 cm⁻¹ (ν_s C-O éther + ν C-O alcool) ; 846 cm⁻¹ (γ CH quinoline 4-6 disubstituée) ; 740 cm⁻¹ (γ CH thiazole).

Spectre de masse (IE - m/z) : 471 (M⁺) ; 355 (M-C₅H₅NS)⁺ ; 341 (M-C₆H₇NS)⁺ pic de base ; 297 ; 341 (M-CO₂) ; 186 (C₁₂H₁₀NO)⁺ ; 117 (C₅H₅NS)⁺ ; 44 (CO₂).

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthioéthyl)]piperidine-3-carboxylate de méthyle

En opérant par analogie avec l'exemple 4, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle et de 2-bromo-1-[(1,3-thiazol-2-yl)thio]éthane, on obtient 0,31 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthioéthyl)]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une laque de couleur orangée.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 8 en ppm) : de 1,30 à 1,85 (mt : 7H) ; de 2,20 à 2,35 (mt : 1H) ; 2,35 (dd, J = 11 et 3 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,85 (mt : 5H) ; 3,03 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 3,25 à 3,40 (mt : 2H) ; 3,53 (s : 3H) ; 3,94 (s : 3H) ; 7,31 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 7,35 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,63 (d, J = 3,5 Hz : 1H) ; 7,72 (d, J = 3,5 Hz : 1H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,63 (d, J = 5 Hz : 1H).

Exemple 11

Chlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-fluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

On agit pendant 20 heures à une température voisine de 60°C un mélange de 0,12 g (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-fluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, 0,6 cm³ de soude aqueuse N dans 1,8 cm³ de méthanol. Le mélange réactionnel est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 5 cm³ d'eau, et acidifié par 1 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 2N. Le mélange est à nouveau mélangé dans les mêmes conditions que ci-dessus, puis, le nouveau résidu est trituré dans 5 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). Après filtration et mélange du filtrat sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est trituré dans 3 cm³ d'éther diisopropylique. L'insoluble est filtré, lavé par 2 fois 1 cm³ d'éther diisopropylique, séché à l'air. On obtient 0,14 g de chlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-fluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur beige fondant, en se ramollissant, vers 148°C.

Spectre infra rouge (KBr) : 3058 et 3013 cm^{-1} (v CH aromatiques) ; 2934 et 2862 cm^{-1} (v CH_2) ; 3000 et 2750 cm^{-1} (v OH acide) ; 2800 et 1900 cm^{-1} (v N-H (sel d'amine tertiaire + sel de quinoline)) ; 1719 cm^{-1} (v C=O acide) ; 1618 ; 1600 ; 1541 et 1497 cm^{-1} (v C=C noyaux aromatiques) ; 1276 cm^{-1} (v C-O acide) ; 1251 et 1219 cm^{-1} (v_{as} C-O éther) ; 1022 cm^{-1} (v_s C-O éther + n C-O alcool) ; 847 cm^{-1} (γ CH quinoline 4-6 disubstituée) ; 760 cm^{-1} (γ CH phényle 1-2 disubstituée).

Spectre de masse (IE - m/z) : 438 (M-CO_2)⁺ ; 355 ($\text{M-C}_2\text{H}_5\text{SF}$)⁺ ; 341 ($\text{M-C}_2\text{H}_5\text{SF}$)⁺ pic de base ; 297 ; 341 (M-CO_2)⁺ ; 186 ($\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}$)⁺ ; 128 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SF}$)⁺ ; 36 (HCl)⁺

Spectre de masse (DCI) : m/z=483 (M^+H)

10 (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-fluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

En opérant par analogie avec l'exemple 4, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle et de 2-bromo-1-(2-fluorophénylthio)éthane, on obtient 0,17 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-fluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une laque de couleur orangée.

Spectre infra rouge (CH_2Cl_2) : 2942 cm^{-1} nCH aliphatiques ; 1727 cm^{-1} nC=O ; 1227 cm^{-1} n C-O éther ; 848 cm^{-1} γCH quinoline.

Exemple 12

20 Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thièn-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

A une solution agitée de 0,34 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thièn-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 3 cm^3 de méthanol, on ajoute 0,5 cm^3 de soude aqueuse 5N, puis le mélange est chauffé à une température voisine de 60°C pendant 20 heures. Après mélange des solvants sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est repris par 5 cm^3 d'eau, puis acidifié par addition de 1 cm^3 d'acide chlorhydrique à 35 %. Le mélange est à nouveau mélangé sous pression réduite dans les mêmes conditions que ci-dessus ; le résidu obtenu est repris par 5 cm^3 d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). L'insoluble est filtré, puis le solvant est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,35 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-

yl)propyl]-1-[2-(thièn-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur beige fondant en se ramollissant au voisinage de 150°C.

Spectre infra rouge (KBr) : 3102 cm^{-1} (v CH thiophène) ; 3058 et 3012 cm^{-1} (v CH aromatiques) ; 2932 et 2865 cm^{-1} (v CH_2) ; 3000 et 2750 cm^{-1} (v OH acide) ; 2800 et 1900 cm^{-1} (v N-H (sel d'amine tertiaire + sel de quinoline)) ; 1717 cm^{-1} (v C=O acide) ; 1618 ; 1600 ; 1541 et 1496 cm^{-1} (v C=C noyaux aromatiques) ; 1276 cm^{-1} (v C-O acide) ; 1250 et 1218 cm^{-1} (v_{as} C-O éther) ; 1020 cm^{-1} (v_s C-O éther + v C-O alcool) ; 846 cm^{-1} (γ CH quinoline 4-6 disubstituée) ; 725 cm^{-1} (γ CH thiophène).

Spectre de masse (IE - m/z) : 355 ($\text{M-C}_2\text{H}_5\text{S}$)⁺ ; 341 ($\text{M-C}_2\text{H}_5\text{S}$)⁺ pic de base ; 297 ; 341- M-CO_2 ⁺ ; 186 ($\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}$)⁺ ; 115 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{S}$)⁺

Spectre de masse (DCI) : m/z=471 (M^+H)

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thièn-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

En opérant par analogie avec l'exemple 4, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle et de 2-bromo-1-(thièn-2-ylthio)éthane, on obtient 0,34 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thièn-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une laque de couleur verte.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl_3) : SO d6, 8 en ppm) : de 1,30 à 1,90 (mt : 7H) ; de 2,15 à 2,30 (mt : 1H) ; de 2,35 à 2,60 (mt : 4H) ; de 2,65 à 2,80 (mt : 2H) ; 3,02 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,03 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,54 (s : 3H) ; 3,95 (s : 3H) ; 7,06 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,19 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,32 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,36 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,42 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,62 (dd, J = 5,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,64 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Exemple 13

25 Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)piperidine-3-carboxylique

Une solution agitée de 0,51 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 15 cm^3 de méthanol additionnés de 0,86 cm^3 de soude aqueuse 5N est agitée, puis chauffée à une température voisine de 60°C pendant 22 heures. Le mélange réactionnel est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. Le résidu

obtenu est repris par 15 cm³ de propanol-2 additionnés de 6 cm³ de dichlorométhane. A la solution obtenue, on verse 2 cm³ de propanol-2 chlorhydrique 6N. Les solvants sont mélangés sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient un solide qui est repris dans 15 cm³ de propanol-2. Au bout de 15 minutes d'agitation, l'insoluble est filtré; le gâteau est lavé par 2 fois 10 cm³ de propanol-2.

Les filtrats réunis sont concentrés sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. On obtient 0,55 g d'un produit solide qui est trituré dans 10 cm³ d'éther diéthylique. Le solvant est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,54 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur brun-clair, fondant à 116°C en se ramollissant.

Spectre de R.M.N. ¹H (600 MHz, (CD₃)₂SO d₆, à une température de 373K, δ en ppm) : de 1,40 à 2,30 (mt : 9H) ; 2,70 (mt : 2H) ; de 2,80 à 3,70 (mts : 7H) ; 3,99 (s : 3H) ; 6,32 (d large, J_{av} = 48 Hz : 1H) ; de 7,15 à 7,45 (mt : 6H) ; de 7,50 à 7,60 (mt : 2H) ; 8,09 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,82 (d, J = 5 Hz : 1H) ; de 10,90 à 11,40 (mf étale : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle

A une solution de 0,9 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 5 cm³ de dichlorométhane, on ajoute sous agitation, à une température voisine de 20°C, 0,31 cm³ de diéthylaminosulfure trifluorure. Au bout de 2 heures, le mélange réactionnel est versé sur 15 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium. Après extraction par 10 cm³ puis 2 fois 5 cm³ de dichlorométhane, les extraits organiques sont lavés par 2 fois 15 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, puis mélangés sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. On obtient 0,88 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 2,5 cm ; 44 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-méthanol (9/1 en volumes), et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 5 à 10 sont réunies, mélangées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 35°C. On obtient 0,57 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle a été préparé dans les conditions de l'exemple 5.

Exemple 14

5 Trichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

Une solution de 0,5 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 7,8 cm³ d'acide chlorhydrique 6N est chauffée sous agitation à une température voisine de 100°C pendant 2 heures. Après concentration à sec du mélange réactionnel, sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 80°C, le résidu obtenu est trituré dans 10 cm³ d'éther diisopropylique. L'insoluble est essoré, puis séché sous pression réduite (13 kPa), à une température voisine de 60°C. On obtient 0,55 g de trichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur crème, fondant en se ramollissant au voisinage de 165°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,20 à 2,40 et de 3,00 à 3,60 (mts : 16H) ; 3,62 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 4,05 (s : 3H) ; 7,21 (dd, J = 8 et 5 Hz : 1H) ; 7,43 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 7,67 (s large : 1H) ; 7,73 (t dédoublé, J = 8 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,84 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 8,45 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,49 (d large, J = 5 Hz : 1H) ; 9,05 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 11,25 (mf : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

En opérant par analogie avec l'exemple 4, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 2-bromo-1-(pyridin-2-ylthio)éthane, on obtient 0,52 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) : 2949 cm⁻¹ nCH aliphatiques ; 1737 cm⁻¹ nC=O ; 1227 cm⁻¹ n C-O éther ; 845 cm⁻¹ gCH quinoline.

Exemple 15

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)-2-éthyl]piperidine-3-carboxylique

Une solution de 0,55 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)-2-éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 8,5 cm³ d'acide chlorhydrique 6N est chauffée sous agitation, à une température voisine de 100°C, pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est refroidi, puis concentré à sec sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 80°C. Le résidu obtenu est triuré dans 15 cm³ d'éther diisopropylique. L'insoluble est filtré, puis le gâteau est lavé par 10 cm³ d'éther diisopropylique. Le solide obtenu est séché sous pression réduite (13 Pa), à une température voisine de 60°C, pendant 2 heures. On obtient 0,51 g dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)-2-éthyl]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur beige, fondant en se ramollissant vers 150°C.

15 Spectre de R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, à une température de 373K, δ en ppm) : de 1,20 à 2,35 et de 2,75 à 3,50 (mts : 29H) ; 4,03 (s : 3H) ; 7,57 (mt : 1H) ; de 7,60 à 7,75 (mt : 2H) ; 8,24 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,85 (d, J = 5 Hz : 1H).

20 (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)-2-éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

En opérant par analogie avec l'exemple 4, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle et de 2-bromo-1-(cyclohexylthio)éthane, on obtient 0,57 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)-2-éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur orange.

25 Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) : 2934 cm⁻¹ νCH aliphatiques ; 1732 cm⁻¹ νC=O ; 1227 cm⁻¹ ν C-O éther ; 848 cm⁻¹ γCH quinoline.

Exemple 16

30 Di-trifluoroacétate de l'acide (3R, 4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-thiényl)butan-4-one]piperidine-3-carboxylique

5 A une solution de 1,55 g de di-trifluoroacétate de l'acide (3R, 4R)-4-[3-(6-méthoxy-4-quinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique dans 40 cm³ d'acétone anhydre, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 1,76 cm³ de 4-chloro-2'-butyrobienone, puis 3,86 g de carbonate de potassium. Le mélange est chauffé à une température voisine de 57°C pendant 20 heures. Après refroidissement du mélange réactionnel, puis filtration de l'insoluble, le gâteau est lavé par 10 cm³ d'acétone, puis le filtrat est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 4 cm ; hauteur 35 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes), et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 43 à 122 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 1,09 g d'une huile que l'on soumet à une nouvelle purification par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 4 cm ; hauteur 35 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes), et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 125 à 216 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,48 g d'une huile que l'on purifie sous forme de di-trifluoroacétate, préparé à partir de 0,1 cm³ d'acide trifluoroacétique dans un mélange de 10 cm³ de dichlorométhane et 5 cm³ de méthanol. On obtient, après mélange du mélange réactionnel (sous une pression partielle de 5 kPa et à une température voisine de 40°C), puis reprise du résidu obtenu par 10 cm³ d'éther diéthylique et filtration du solide, 0,35 g de di-trifluoroacétate de l'acide (3R, 4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-thiényl) butan-4-one]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur beige, à 90 % de pureté.

Spectre de R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, à une température de 383K, δ en ppm) : de 1,50 à 2,25 et de 2,95 à 3,55 (mts : 20H) ; 3,96 (s : 3H) ; 7,23 (mt : 1H) ; 7,36 (d, J = 5 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,50 (mt : 2H) ; 7,88 (d, J = 4 Hz : 1H) ; 7,92 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 7,99 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,66 (d, J = 5 Hz : 1H).

Di-trifluoroacétate de l'acide (3R, 4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-piperidine-3-carboxylique

A une suspension agitée de 1,5 g de l'acide (3R,4R)-1-(*tert*-butoxy-carbonyl)-4-[3-(6-méthoxy-4-quinolin-4-yl)propyl]-piperidine-3-carboxylique dans 15 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 1,75 cm³ d'acide trifluoroacétique pur. La solution obtenue est agitée pendant 20 heures à la même température, puis mélangée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 2,46 g de di-trifluoroacétate de l'acide (2R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-piperidine-3-carboxylique, sous forme d'une huile de couleur brune.

L'acide (3R, 4R)-1-(*t*-butoxy-carbonyl)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-piperidine-3-carboxylique a été préparé comme dans l'exemple 6.

Exemple 17

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)propyl]piperidine-3-carboxylique

Une solution de 0,46 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)propyl]piperidine-3-carboxylique de méthyle dans 16,5 cm³ de méthanol est additionnée de 0,71 cm³ de soude aqueuse 5N, puis chauffée à une température voisine de 60°C pendant 20 heures. Après refroidissement à une température voisine de 25°C, la solution est mélangée sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,76 g d'un résidu qui est repris par 35 cm³ d'eau puis traité avec 5,8 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. Après extraction de la phase aqueuse par 5 fois 10 cm³ de dichlorométhane, la phase aqueuse est mélangée à sec sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est triuré dans 10 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). L'insoluble est filtré, puis le gâteau est lavé par 2 fois 5 cm³ du même mélange. Le filtrat est mélangé sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 20 cm³ d'eau et la phase aqueuse est extraite par 4 fois 5 cm³ de dichlorométhane. La phase aqueuse est mélangée à sec sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est triuré dans 5 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). L'insoluble est filtré, puis le gâteau est lavé par 2 fois 2 cm³ du même mélange. Le filtrat est séché sur sulfate de sodium puis mélangé à sec sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 40°C et enfin séché sous pression partielle (13 Pa), à une température voisine de 25°C pendant 2,5 jours. On obtient 0,35 g de dichlorhydrate

d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)propyl]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide meringué de couleur jaune-pâle, fondant aux environs de 194°C.

Spectre infra rouge (KBr) : 3051 et 3016 cm⁻¹ (ν CH aromatiques) ; 2935 et 2869 cm⁻¹ (ν CH₂) ; 3000 et 2750 cm⁻¹ (ν OH acide) ; 2800 et 1900 cm⁻¹ (ν N-H (sel d'ammonium tertiaire + sel de quinoline)) ; 1721 cm⁻¹ (ν C=O acide) ; 1618 ; 1601 ; 1542 et 1493 cm⁻¹ (ν C=C noyaux aromatiques) ; 1276 cm⁻¹ (ν C-O acide) ; 1226 cm⁻¹ (ν C-O éther) ; 1021 cm⁻¹ (ν C-O éther) ; 847 cm⁻¹ (ν CH quinoline 4-6 disubstituée) ; 764 cm⁻¹ (ν CH phényle orthodisubstitué).

Spectre de masse (EI -m/z) : 464 (M⁺) ; 420 (M-CO₂)⁺ ; 355 (M-C₇H₆F)⁺ ; 341 (M-C₈H₈F)⁺ pic de base ; 297 (m/z=341-CO₂)⁺ ; 186 (C₁₂H₁₂ON)⁺ ; 109 (C₇H₆F)⁺ ; 44 (CO₂)⁺ ; 36 (HCl)⁺.

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)propyl]piperidine-3-carboxylique de méthyle

En opérant par analogie avec l'exemple 4, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique de méthyle et de 3-bromo-1-(2-fluorophényl)propane, on obtient 0,47 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)propyl]piperidine-3-carboxylique de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune pâle.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 8 en ppm) : de 1,30 à 1,85 (mt : 9H) ; de 2,05 à 2,35 (mt : 4H) ; de 2,40 à 2,85 (mt : 5H) ; 3,03 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,53 (s : 3H) ; 3,94 (s : 3H) ; de 7,05 à 7,35 (mt : 4H) ; 7,32 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 7,35 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,63 (d, J = 5 Hz : 1H).

Exemple 18

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)propyl]piperidine-3-carboxylique

Une solution de 0,58 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)propyl]piperidine-3-carboxylique de méthyle dans 21 cm³ de méthanol est additionnée de 0,9 cm³ de soude aqueuse 5N, puis chauffée à une température voisine de 60°C pendant 20 heures à l'issue desquelles 0,2 cm³ de soude aqueuse 5N

est ajouté. Le chauffage est ensuite poursuivi pendant 3 heures. Après refroidissement à une température voisine de 25°C, la solution est mélangée sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 30 cm³ d'eau puis traité avec 7,8 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. Après extraction de la phase aqueuse par 5 fois 10 cm³ de dichlorométhane, la phase aqueuse est mélangée à sec sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 60°C. Le résidu obtenu est trituré dans 10 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). L'insoluble est filtré, puis le gâteau est lavé par 2 fois 5 cm³ du même mélange. Le filtrat est séché sur sulfate de sodium puis mélangé à sec sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,46 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)propyl]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide meringué de couleur jaune-pâle, fondant aux environs de 206°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, à une température de 403K, 8 en ppm) : de 1,35 à 2,30 et de 2,75 à 3,60 (mis : 18H) ; 2,75 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,99 (s : 3H) ; 7,00 (mt : 1H) ; de 7,05 à 7,15 (mt : 2H) ; de 7,30 à 7,40 (mt : 1H) ; 7,35 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 7,45 (mt : 2H) ; 8,01 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,67 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

En opérant par analogie avec l'exemple 4, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle et de 3-bromo-1-(3-fluorophényl)propane, on obtient 0,58 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune foncé.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) : 2949 cm⁻¹ vCH aliphatiques ; 1733 cm⁻¹ vC=O ; 1228 cm⁻¹ v C-O éther ; 848 cm⁻¹ γCH quinoiline.

Exemple 19

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-3-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique

Une solution de 0,6 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-3-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 10 cm³ de dioxanne est

additionnée de 3,9 cm³ de soude aqueuse 1N, puis chauffée à une température voisine de 65°C pendant 16 heures. Le mélange est refroidi puis la phase organique est extraite par 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est acidifiée par 3,9 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. La solution est reprise par 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis la phase organique est extraite par 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle et 2 fois 20 cm³ de dichlorométhane, séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. On obtient 0,32 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-3-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique sous forme d'une meringue de couleur blanche.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 8 en ppm) : de 1,20 à 1,90 (mt : 7H) ; 2,43 (mt : 1H) ; de 2,50 à 3,00 (mt : 4H) ; 3,04 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,55 (s : 2H) ; 3,93 (s : 3H) ; 7,15 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,32 (d, J = 5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,50 (mt : 2H) ; 7,62 (dd, J = 5 et 3 Hz : 1H) ; 7,75 (dd, J = 3 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,62 (d, J = 5 Hz : 1H) ; de 12,00 à 13,00 (mf très étalé : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-3-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

On opère comme à l'exemple 9 pour la préparation du (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle à partir de 1 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-yl-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, de 0,9 g de 3-iodothiophène, de 0,2 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 0,1 g d'iodure cuivreux, 0,060 g de triphénylphosphine et 0,75 cm³ de triéthylamine. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 μ ; diamètre 3,5 cm ; hauteur de la colonne 35 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 18 à 49 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,6 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-3-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile brune.

Le 3-iodothiophène peut-être préparé selon N.A. PETASIS et coll., SYNLETT. 1999, 141.

Exemple 20

Chlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)prop-2-enyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylique

Un mélange de 0,23 g de (3R,4R)-1-(3-phénylpropyl)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)prop-2-enyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, 7 cm³ de méthanol, et 0,4 cm³ de soude aqueuse 5N est chauffé sous agitation à 60°C pendant 20 heures. Après mélange des solvants sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est repris dans 6 cm³ d'eau, lavé par 3 cm³ de dichlorométhane puis acidifié par 2 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. La solution est mélangée dans les mêmes conditions, puis le résidu obtenu est trituré dans un mélange de 9 cm³ de dichlorométhane et 3 cm³ d'isopropanol. L'insoluble est filtré, lavé par 20 cm³ de dichlorométhane. Le filtrat est séché sur sulfate de sodium, puis concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Après séchage à l'air, on obtient 0,16 g d'acide (3R,4R)-1-(3-phénylpropyl)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)prop-2-enyl]pipéridine-3-carboxylique, chlorhydrate, sous forme d'un solide amorphe de couleur marron.

Spectre infra rouge (KBr): 2936 et 2857 cm⁻¹ (ν CH₂); 2838 cm⁻¹ (ν CH O-CH₃); 3000 et 2750 cm⁻¹ (ν OH acide); 2800 et 1900 cm⁻¹ (ν NH⁺ (sel d'ammoniaque) + sel de quinoline)); 1716 cm⁻¹ (ν C=O acide); 1621; 1603; 1589; 1509 et 1473 cm⁻¹ (ν C=C noyaux aromatiques); 1229 cm⁻¹ (ν_{as} C-O éther); 1031 cm⁻¹ (ν_s C-O éther); 969 cm⁻¹ (ν CH=CH trans); 849 cm⁻¹ (ν CH quinoline 4-6 disubstituée).

Spectre de masse (DCI): m/z=445 (MH⁺)

(3R,4R)-1-(3-Phénylpropyl)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)prop-2-enyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

Une solution de 0,25 g de (3R,4R)-1-(3-phénylpropyl)-4-[3-(R,S)-chloro 3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 1,52 g de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène dans 5 cm³ de toluène est portée à 110°C pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 3 cm; masse de silice 78,5 g), en éluant, sous une pression de 50 kPa d'azote, par un mélange de d'acétate d'éthyle-méthanol (97/3 en volumes), et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 71 à 120 sont réunies, concentrées sous pression réduite (5 kPa), à une

température voisine de 40°C. On obtient 0,08 g de (3R,4R)-1-(3-phénylpropyl)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)prop-2-enyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous la forme d'une laque jaune pâle.

Le (3R,4R)-1-(3-Phénylpropyl)-4-[3-(R,S)-chloro 3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être obtenu de la manière suivante:

A une solution de 1 g de (3R,4R)-1-(3-phénylpropyl)-4-[3-(R,S)-hydroxy 3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 15 cm³ de chloroforme on ajoute goutte à goutte 0,46 cm³ de chlorure de thionyle en maintenant la température à 0°C. On laisse revenir le mélange réactionnel à une température voisine de 20°C sous agitation pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est dissous dans 30 cm³ d'eau distillée, la phase aqueuse est lavée par 15 cm³ de dichlorométhane, puis alcalinisée à pH 9 par du carbonate de potassium solide, et enfin extraite par 3 fois 20 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées 2 fois par 20 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, puis concentration sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 45°C, on obtient 1,16 g de (3R,4R)-1-(3-phénylpropyl)-4-[3-(R,S)-chloro 3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous la forme d'une huile brune.

Le (3R,4R)-1-(3-phénylpropyl)-4-[3-(R,S)-hydroxy 3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 5.

Exemple 21

Dichlorhydrate de l'acide (3R, 4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R, S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

0,8 g de (3R, 4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R, S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 10 cm³ de méthanol et 1,25 cm³ de soude 5N sont chauffés, sous agitation, à une température voisine de 60°C pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 50°C. Au résidu obtenu, on ajoute 15 cm³ d'eau puis on ajoute 2 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5N. Le mélange réactionnel est de nouveau mélangé à sec. Le résidu obtenu est trituré avec un

mélange de dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes). Le chlorure de sodium est filtré, puis le filtrat est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. La meringue obtenue est triturée avec de l'éther éthylique. Le solide formé est filtré. On obtient 0,75 g de solide beige. Ce solide est dissous dans un mélange de 50 cm³ de chloroforme et de 50 cm³ d'acétonitrile. L'insoluble est filtré, puis le filtrat est acidifié avec 20 cm³ d'éther chlorhydrique 1N. Le mélange réactionnel est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est trituré avec de l'éther éthylique. Le solide formé est filtré puis séché sous vide. On obtient 0,7 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-piperidine-3-carboxylique, sous forme de solide de couleur beige.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₃SO d₆, δ en ppm) : de 1,25 à 1,90 (mt : 8H) ; 2,22 (mt : 2H) ; de 2,65 à 2,90 (mt : 2H) ; de 3,35 à 3,60 (mt : 4H) ; 3,91 et 3,93 (2s : 3H) ; 4,29 (mf : 1H) ; 5,28 (mt : 1H) ; 5,50 et 5,52 (2d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,07 (mt : 1H) ; 7,28 (dd, J = 4 et 1 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; de 7,50 à 7,60 (mt : 2H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,71 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-1-[2-(3-Fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-piperidine-3-carboxylate de méthyle

A une solution de 1,8 g de (3R, 4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propan-3-one]-piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 20 cm³ de méthanol, on ajoute sous agitation 0,16 g de borohydrure de sodium à une température inférieure à 25°C. Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante pendant 2 heures. Après mélange du méthanol sous pression réduite (5 kPa), le mélange est agité avec 50 cm³ de dichlorométhane et 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est décantée, puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, concentration sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, on obtient 1,6 g d'un produit que l'on purifie par chromatographie, à pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 3 cm ; 60 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (96/4 en volumes), et en recueillant des fractions de 10 cm³. On recueille les fractions de 30 à 45. Ces fractions sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à environ 40°C. On obtient 1,05 g de (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-piperidine-3-carboxylate de méthyle] sous forme d'une huile mobile, brune.

Le (3R,4R)-1-[2-(3-Fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propan-3-one]-piperidine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

Un mélange de 6,44 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propan-3-one]-piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 100 cm³ d'acétonitrile, de 3,43 g de 2-(3-fluoro phénylthio)éthyl-1-chlorure, de 8,85 g de carbonate de potassium et de 1,24 g de l'iodure de potassium est chauffé à une température voisine de 65°C pendant 48 heures. Après refroidissement, l'insoluble est filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu huileux est purifié par chromatographie, à pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 6 cm ; 250 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-acétate d'éthyle-méthanol (50/50/3 en volumes), et en recueillant des fractions de 50 cm³. On recueille les fractions de 19 à 25. Ces fractions sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à environ 40°C. On obtient 2,1 g de (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propan-3-one]-piperidine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile mobile, brune. Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) 3-oxo propyl] piperidine-3-carboxylate de méthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 5.

Le 2-(3-fluorophénylthio)éthyl-1-chlorure peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 10 g de 3-fluorothiophénol, de 0,1 cm³ d'aliqual 336 dans 125 cm³ de 1,2-dichloroéthane, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 3,75 g de pastille de soude dans 50 cm³ d'eau distillée. La température monte à 33°C. Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est décanté. La phase organique est lavée avec 50 cm³ d'HCl 0,1N, avec 50 cm³ d'eau distillée, puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, concentration sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, on obtient 15 g d'un résidu que l'on purifie par chromatographie, à pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 6 cm ; 400 g), en éluant avec du cyclohexane et en recueillant des fractions de 100 cm³. On recueille les fractions de 15 à 40. Ces fractions sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à environ 40°C. On obtient 13,6 g de 2-(3-fluorophénylthio)éthyl-1-chlorure sous forme d'une huile mobile, incolore.

Exemple 22

Dichlorhydrate de l'acide (3R, 4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R, S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-piperidine-3-carboxylique

0,9 g de (3R, 4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R, S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 12 cm³ de méthanol et 1,4 cm³ de soude 5N sont chauffés, sous agitation, à une température voisine de 60°C pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 50°C. Au résidu obtenu, on ajoute 15 cm³ d'eau puis on ajoute 2,1 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5N. Le mélange réactionnel est de nouveau mélangé à sec. Le résidu obtenu est repris avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes). Le chlorure de sodium est filtré, puis le filtrat est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. La meringue obtenue est triturée avec de l'éther éthylique. Le solide formé est filtré. On obtient 0,9 g de solide beige. Ce solide est dissous dans un mélange de 50 cm³ de chloroforme et de 50 cm³ d'acétonitrile. L'insoluble est filtré, puis le filtrat est acidifié avec 20 cm³ d'éther chlorhydrique 1N. Le mélange réactionnel est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est trituré avec de l'éther éthylique. Le solide formé est filtré puis séché sous vide. On obtient 0,9 g de dichlorhydrate de l'acide (3R, 4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R, S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-piperidine-3-carboxylique, sous forme de solide de couleur beige.

Spectre de R.M.N. ¹H (600 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, à une température de 383K, δ en ppm) : de 1,40 à 2,25 et de 2,65 à 3,65 (mts : 16H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,31 (mt, J_{ap} = 47 Hz : 1H) ; 7,03 (mt : 1H) ; 7,25 (mt : 2H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,53 (mt : 1H) ; 7,57 (mt : 1H) ; 8,09 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,82 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R, 4R)-1-[2-(3-Fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R, S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-piperidine-3-carboxylate de méthyle

1,7 g de (3R, 4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R, S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-piperidine-3-carboxylate de méthyle sont dissous dans 17 cm³ de dichlorométhane, sous atmosphère d'argon. On ajoute, goutte à goutte, sous agitation à 20°C, 0,53 cm³ de diéthylaminosulfure trifluorure. Après 2 heures d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel est refroidi à 15°C, puis

20 cm³ d'une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium sont ajoutés goutte à goutte. La phase organique est décantée, puis la phase aqueuse est extraite 2 fois par 50 cm³ de dichlorométhane. Les extraits organiques réunis sont lavés par 2 fois 50 cm³ d'eau distillée, puis séchés sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, la solution est mélangée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient 1,6 g d'une huile brune que l'on purifie en deux fois par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 3 cm ; 60 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Pour la première fois, on recueille les fractions de 15 à 25. Pour la seconde fois, on recueille les fractions de 18 à 30. Ces fractions sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (5 kPa). On obtient 0,92 g de (3R, 4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R, S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile brune.

Le (3R, 4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R, S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-piperidine-3-carboxylate de méthyle est obtenu comme décrit à l'exemple 21.

Exemple 23

Dichlorhydrate de l'acide (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

Un mélange de 0,21 g de (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, et de 0,33 cm³ de soude aqueuse 5N dans 3 cm³ de méthanol est chauffé à une température voisine de 60°C, sous agitation, pendant 18 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C ; le résidu est repris dans 6 cm³ d'eau, puis lavé avec 6 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est mélangée à sec sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 80°C. Le résidu obtenu est trituré dans 5 cm³ de dichlorométhane, puis acidifié par addition de 1 cm³ d'éther diisopropylique chlorhydrique 3,3 N. L'insoluble est filtré, lavé par 2 fois 3 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). Le filtrat est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,19 g de dichlorhydrate de l'acide (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-

y)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide amorphe de couleur beige, fondant vers 75°C en devenant pâteux.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, à une température de 373K, 8 en ppm) : de 1,35 à 2,15 et de 2,50 à 3,70 (mt : 16H) ; 3,94 (s : 3H) ; 5,28 (mt : 1H) ; de 7,40 à 7,75 (mt : 5H) ; 7,99 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,72 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)- 4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

En opérant par analogie avec l'exemple 5, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de borohydrure de sodium, on obtient 0,17 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CCl₄) : 3550-3150 cm⁻¹ v OH alcool ; 2949 cm⁻¹ vCH aliphatiques ; 1736 cm⁻¹ vC=O ; 1228 cm⁻¹ v C-O éther ; 1031cm⁻¹ v C-O alcool ; 854 cm⁻¹ vCH quinoline.

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé par analogie avec l'exemple 4, à partir de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 2-(2-chloro-éthylthio)-thiazole.

Le 2-(2-chloro-éthylthio)-thiazole peut être préparé de la manière suivante :

Dans une solution agitée de 1,47 g de 2-mercaptothiazole et de 1,95 g de carbonate de potassium dans 12,5 cm³ de diméthylformamide, on coule à une température voisine de 20°C, 1,2 cm³ de 1-bromo-2-chloroéthane. Le mélange est ensuite agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C. L'insoluble est filtré, lavé par 2 fois 5 cm³ de diméthylformamide. Le filtrat est coulé sur un mélange de 50 g de glace pilée et 50 cm³ d'eau distillée, puis on ajoute 50 cm³ d'éther éthylique, le mélange est agité, puis décanté. La phase aqueuse est décantée, puis extraite par 2 fois 25 cm³ d'éther éthylique. Les phases étherées réunies, sont lavées par 2 fois 25 cm³ d'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, la solution

organique est mélangée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 2,11 g de 2-(2-chloro-éthylthio)-thiazole, sous forme d'une huile mobile de couleur jaune.

Exemple 24

5 Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)- 4-[3-(R,S)-hydroxy 3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

Un mélange de 0,45 g de (3R,4R)- 4-[3-(R,S)-hydroxy 3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, 3,5 cm³ de méthanol, et 0,54 cm³ de soude aqueuse 5N est chauffé sous agitation à une température voisine de 60°C pendant 20 heures. Après mélange des solvants sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est repris dans 3 cm³ d'une solution aqueuse 6N d'acide chlorhydrique. La solution est mélangée dans les mêmes conditions, puis le résidu obtenu est triuré dans un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). L'insoluble est filtré, lavé 2 fois par 1 cm³ de ce mélange. Le filtrat est séché sur sulfate de sodium, puis concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Après séchage à l'air, on obtient 0,16 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy 3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, sous la forme d'un solide beige fondant, en se ramollissant, vers 148°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, 8 en ppm) : de 1,35 à 2,30 et de 2,80 à 3,75 (mts : 16H) ; 3,98 et 4,00 (2s : 3H) ; de 5,40 à 5,63 (mt : 1H) ; de 7,05 à 7,15 (mt : 1H) ; de 7,25 à 7,40 (mt : 1H) ; de 7,50 à 7,80 (mt : 3H) ; 8,00 (mt : 1H) ; 8,24 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 9,05 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)- 4-[3-(R,S)-hydroxy 3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

En opérant par analogie avec l'exemple 5, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de borohydrure de sodium, on obtient 0,95 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy 3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous la forme d'une huile orange.

Spectre infra rouge (CH_2Cl_2) : 3600-3150 cm^{-1} v OH alcool ; 2951 cm^{-1} vCH aliphatiques ; 1732 cm^{-1} vC=O ; 1228 cm^{-1} v C-O éther ; 1031 cm^{-1} v C-O alcool ; 847 cm^{-1} vCH quinuoline.

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé par analogie avec l'exemple 4, à partir de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 2-(2-chloro-éthylthio)-thiophène.

Le 2-(2-chloro-éthylthio)-thiophène peut être préparé de la manière suivante :

Dans une solution agitée 8,25 cm³ de solution aqueuse de soude à 20 % et de 14,6 cm³ de 1-bromo-2-chloro-éthane on coule sous agitation à une température voisine de 20°C 4,72 cm³ de thiophène-2-thiol. Le mélange est ensuite agité pendant 6 heures à une température voisine de 20°C. On ajoute ensuite 40 cm³ d'éther éthylique, la phase organique est lavée par de l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, la solution organique est mélangée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression réduite à 50 kPa d'azote sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 4,5 cm ; poids de silice 250 g), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (95/5 en volumes). On obtient 7,27 g de 2-(2-chloro-éthylthio)-thiophène, sous forme d'une huile mobile de couleur jaune.

Exemple 25

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate

Une solution de 1,3 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 15 cm³ de dioxane, est additionnée de 2,1 cm³ de soude aqueuse 5N, puis chauffée à une température voisine de 60°C pendant 16 heures. Après refroidissement, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa) sur une colonne de gel de silice Amicon (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 4 cm ; hauteur 24 cm), en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniac (24/12/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 41 à 58 sont réunies, puis mélangées sous pression

réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 1,0 g d'une meringue qui est mise en solution dans 8 cm³ d'acétone. Cette solution est ajoutée à 5 cm³ d'une solution éther chlorhydrique 1N. Après 5 minutes d'agitation, les solide obtenu est filtré puis séché à poids constant sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 820 mg de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate sous forme d'un solide blanc hygroscopique.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$ avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d₄, 8 en ppm) : de 1,35 à 2,30 et de 2,90 à 3,65 (mts : 12H) ; 3,99 (s : 3H) ; de 4,20 à 4,50 (mt : 2H) ; de 5,40 à 5,60 (mt : 1H) ; de 7,25 à 7,70 (mt : 5H) ; de 7,70 à 7,80 (mt : 1H) ; 7,99 (mt : 1H) ; 8,20 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 9,01 (d large, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

A une solution agitée de 2 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 30 cm³ de méthanol, on ajoute en deux portions, à une température voisine de 20°C et sous atmosphère inerte, 0,193 g de borohydrure de sodium. Le mélange est ensuite agité pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. Puis, on ajoute 10 cm³ d'eau distillée en maintenant la même température. Le mélange, est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris dans 25 cm³ d'eau distillée. Le mélange est extrait par 150 cm³ au total de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, puis lavées à trois reprises par 30 cm³ d'eau puis séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, puis mélange du solvant sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, on obtient 1,8 g d'une meringue qui est purifiée par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice Amicon (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 3 cm ; hauteur 30 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 17 à 28 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,4 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous la forme d'une meringue jaune clair.

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution agitée de 1,97 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 40 cm³ d'acétonitrile, on ajoute, sous atmosphère inerte, à une température voisine de 20°C, 0,404 g de tétrakis(triphényl-phosphine) palladium, 0,118 g de triphénylphosphine et 0,191 g d'iodure cuivreux. On ajoute ensuite 0,90 cm³ de 3-fluoriodobenzène, puis 1,40 cm³ de triéthylamine. Le mélange est agité pendant 15 heures à une température voisine de 20°C, puis filtré sur celite. Le gâteau est lavé par 3 fois 10 cm³ d'acétonitrile. Les filtres réunis sont concentrés sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 4,3 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 3 cm ; hauteur 60 cm), en éluant par l'acétate d'éthyle, et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 21 à 42 sont réunies, mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 35°C. On obtient 2 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile de couleur jaune.

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle peut être obtenu de la manière suivante :

A une suspension agitée de 15 g de dichlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-piperidine-3-carboxylate de méthyle, dans 150 cm³ de diméthylformamide anhydre, et sous atmosphère inerte, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 19,6 cm³ de triéthylamine, puis au bout de 45 minutes, 3,95 cm³ de bromure de propargyle dilués dans 5 cm³ de diméthylformamide anhydre. Après 15 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange est chauffé pendant 4 heures à une température voisine de 45°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans un mélange de 150 cm³ d'acétate d'éthyle et 150 cm³ d'eau distillée. Le mélange est agité quelques minutes, puis la phase organique est décantée. La couche aqueuse est extraite par 2 fois 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 200 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium. Après filtration, puis mélange du solvant sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C, on obtient 13,8 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une

colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ ; diamètre 5 cm ; hauteur 34 cm), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (9/1 en volumes) jusqu'à la fraction 40 puis par de l'acétate d'éthyle pour les suivantes et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 23 à 70 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. On obtient 8,2 g (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'huile de couleur orangée.

Le dichlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-piperidine-3-carboxylate de méthyle, peut être obtenu comme décrit à l'exemple 5

Exemple 26

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate

Une solution de 1,3 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 13 cm³ de dioxane est additionnée de 2 cm³ de soude aqueuse 5N, puis chauffée à une température voisine de 60°C pendant 3 heures. Après refroidissement, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est repris dans 75 cm³ d'eau distillée. La phase aqueuse est lavée par 75 cm³ au total de dichlorométhane. La phase aqueuse est concentrée jusqu'à un volume voisin de 10 cm³, refroidie à une température voisine de 5°C puis acidifiée à un pH voisin de 1 par addition d'acide chlorhydrique 5N. Après 12 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, la phase aqueuse est concentrée sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est repris dans 50 cm³ d'acétone. La solution obtenue est concentrée sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa) sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 3 cm ; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniac (24/12/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 19 à 53 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,8 g d'une meringue qui est mise en solution dans 7 cm³ de dichlorométhane. Cette solution est ajoutée à 9 cm³ d'une solution d'éther chlorhydrique 1N. Après 5 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, le solide obtenu est filtré, lavé par 50 cm³ au total

d'oxyde de diéthyle puis séché à poids constant sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,92 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate sous la forme de cristaux de couleur blanc cassé.

5 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CD₃OD d₄, δ en ppm) : de 1,50 à 2,30 (mt : 7H) ; 3,06 et 3,11 (2 ms : 1H) ; de 3,15 à 3,95 (mt : 4H) ; 4,03 et 4,04 (2s : 3H) ; de 4,15 à 4,45 (mt : 2H) ; 5,55 et 5,66 (2 ms : 1H) ; 7,04 (mt : 1H) ; 7,37 (mt : 1H) ; 7,51 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 7,62 et 7,69 (2s larges : 1H) ; 7,77 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; de 8,10 à 8,20 (mt : 2H) ; 8,92 et 8,94 (mt : 1H).

10 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

A une solution agitée de 1,6 g (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 15 cm³ de méthanol, on ajoute à une portion, à une température voisine de 20°C et sous atmosphère inerte, 0,15 g de borohydrure de sodium. Le mélange est ensuite agité pendant 2,5 heures à une température voisine de 25°C. Puis, on ajoute goutte à goutte en approximativement 10 minutes, 15 cm³ d'eau distillée en maintenant à une

température voisine de 15°C. Le mélange est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris dans 20 cm³ d'eau distillée. Le mélange est extrait par 100 cm³ au total de dichlorométhane. Les phases

organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium puis mélangées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa) sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 3 cm ; hauteur 35 cm), en éluant par un mélange

25 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (8/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 38 à 59 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,3 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de sous la forme d'une meringue.

30 Le (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution agitée de 1,97 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 40 cm³

d'acétonitrile, on ajoute, sous atmosphère inerte, à une température voisine de 20°C, 0,404 g de tétrakis (triphténylphosphine)palladium, 0,118 g de triphénylphosphine et 0,191 g d'iode cuivreux. On ajoute ensuite 0,84 cm³ de 2-iodothiophène, puis 1,40 cm³ de triéthylamine. Le mélange est agité pendant 48 heures à une température voisine de 20°C, puis filtré sur celite. Le gâteau est lavé par de l'acétonitrile. Les filtres réunis sont concentrés sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 4,2 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 3 cm ; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (8/2 en volumes), et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions

15 16 à 32 sont réunies, mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 35°C. On obtient 1,6 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile de couleur orange.

Exemple 27

Monochlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate

20 Une solution de 1,6 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 16 cm³ de dioxane est additionnée de 2,5 cm³ de soude aqueuse 5N, puis chauffée à une température voisine de 60°C pendant 50 heures. Après refroidissement, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de

25 45°C. Le résidu obtenu est repris dans 50 cm³ d'acétone puis concentré sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa) sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 3,5 cm ; hauteur 34 cm), en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniac (24/12/1 en volumes) et en recueillant des

30 fractions de 15 cm³. Les fractions 16 à 28 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. Le solide est repris dans de l'acétone puis concentré sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. On obtient 0,72 g d'une meringue qui est mise en solution dans 8 cm³ de

dichlorométhane. Cette solution est ajoutée à 8 cm³ d'une solution d'éther chlorhydrique 1N. Après 15 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, le solide obtenu est filtré, puis séché à poids constant sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,74 g de monochlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique sous la forme de cristaux de couleur blanc cassé fondant à 166°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₃SO d₆, à une température de 383K, δ en ppm) : 1,68 (mt : 2H) ; 1,87 (mt : 1H) ; 1,89 (mt : 1H) ; de 2,05 à 2,25 (mt : 3H) ; de 3,05 à 3,45 (mt : 5H) ; 3,98 (s : 3H) ; 4,25 (AB limite : 2H) ; 6,31 (mt, J_{HF} = 16 Hz : 1H) ; 7,12 (dd, J = 5 et 3,5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; de 7,45 à 7,55 (mt : 2H) ; 7,64 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 8,05 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,80 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

15 A une solution de 3,4 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous atmosphère inerte dans 50 cm³ de dichlorométhane on additionne goutte à goutte en approximativement 15 minutes une solution de 1,14 cm³ de diéthylamino trisulfure de soufre dans 10 cm³ de dichlorométhane. Après 9 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de 10°C et 60 cm³ d'une solution saturée en hydrogencarbonate de sodium est ajoutée en approximativement 15 minutes. La phase organique est décantée puis lavée avec 300 cm³ au total d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa) sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 4 cm ; hauteur 31 cm), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (1/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 34 à 65 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. Le solide est repris dans de l'acétone puis concentré sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. On obtient 1,8 g de 0,74 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous la forme d'une huile jaune.

Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 26.

Exemple 28

5 Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

Une solution de 1,48 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 15 cm³ de dioxanne et de 2,4 cm³ de soude aqueuse 5N, est chauffée à une température voisine de 60°C pendant 17 heures. Après refroidissement, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est repris dans 50 cm³ d'acétone puis concentré sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 2,8 cm ; volume : 150 cm³), en éluant par un mélange de dichlorométhane, méthanol et ammoniac (120/20/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. Le solide est repris dans 25 cm³ d'acétone puis on ajoute 5 cm³ d'une solution d'éther chlorhydrique 1N et 20 cm³ d'oxyde de diéthyle. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le solide obtenu est filtré, puis séché à poids constant sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,6 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique sous la forme d'un solide.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₃SO d₆, à une température de 373K, δ en ppm) : de 1,55 à 1,95 (mt : 3H) ; de 2,00 à 2,30 (mis : 4H) ; de 3,15 à 3,50 (mt : 5H) ; 3,99 (s : 3H) ; 4,31 (AB limite : 2H) ; 6,38 (mt, J_{HF} = 47 Hz : 1H) ; de 7,25 à 7,55 (mt : 5H) ; 7,55 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,60 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 8,12 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,84 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

A une solution de 4,2 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle sous atmosphère inerte dans 75 cm³ de dichlorométhane refroidie à une température voisine de 15°C, on additionne goutte à goutte en approximativement 15 minutes une solution de 1,4 cm³ de diéthylamino trisulfure de soufre dans 5 cm³ de dichlorométhane. Après 9 heures d'agitation à une température voisine de 25°C, on ajoute 100 cm³ d'une solution saturée en hydrogène-carbonate de sodium en veillant à ce que la température de dépasse pas 25°C. La phase organique est décantée puis lavée avec 100 cm³ au total d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 4 cm ; hauteur 42 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 70 cm³. Les fractions 19 à 35 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. Le solide est repris dans de l'acétone puis concentré sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. On obtient 3,1 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle sous la forme d'une huile jaune.

Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 25

Exemple 22

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl] piperidine

A un mélange sous agitation de 0,5 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl] piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 10 cm³ de toluène, refroidie à -20°C, on ajoute 4,2 cm³ d'une solution à 20 % d'hydrure de diisobutyl aluminium dans le toluène. L'agitation est maintenue 3 heures à cette température puis on ajoute 15 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, maintient l'agitation 15 minutes et laisse remonter la température à une température proche de 20°C. La phase aqueuse est décantée, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression

réduite (2 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 2 cm ; hauteur 20 cm), en éluant, sous une pression de 50 kPa d'azote par du dichlorométhane puis un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 14 à 16 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 5 cm³ de dichlorométhane et filtré. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). On obtient 0,17 g de (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl] piperidine sous forme d'une gomme.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₃SO d6, δ en ppm) : de 1,25 à 1,90 (mt : 8H) ; 2,22 (mt : 2H) ; de 2,65 à 2,90 (mt : 2H) ; de 3,35 à 3,60 (mt : 4H) ; 3,91 et 3,93 (2s : 3H) ; 4,29 (mf : 1H) ; 5,28 (mt : 1H) ; 5,50 et 5,52 (2d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,07 (mt : 1H) ; 7,28 (dd, J = 4 et 1 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; de 7,50 à 7,60 (mt : 2H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,71 (d, J = 5 Hz : 1H).

Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl] piperidine-3-carboxylate de méthyle est obtenu comme décrit à l'exemple 26

Exemple 30

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-hydroxy méthyl 1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio)éthyl]-3-pipéridine

En opérant par analogie avec l'exemple 5, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle et de borohydrure de sodium, on obtient 0,33 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-hydroxyméthyl-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio)éthyl]-3-pipéridine, sous la forme d'une huile.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD)₃SO d6, δ en ppm) : de 1,10 à 2,20 - de 2,55 à 2,90 et de 3,30 à 3,60 (mts : 16H) ; 2,60 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 3,93 et 3,94 (2s : 3H) ; 4,26 (mf : 1H) ; 5,27 (mt : 1H) ; de 5,50 à 5,60 (mt : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,56 (mt : 1H) ; 7,63 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,71 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,72 (d, J = 5 Hz : 1H).

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle est préparé par analogie avec l'exemple 4 à partir de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 2-bromo-1-(1,3-thiazol-2-ylthio)éthane.

- 5 Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 5.

Exemple 31

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)]pipéridine-3-acétique

- 10 Un mélange de 0,25 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)]pipéridine-3-acétate de méthyle et de 0,42 cm³ de soude aqueuse 5N dans 5 cm³ de dioxane est agité pendant 9 jours à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 20°C. On obtient 0,48 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 1,9 cm; 28 g), en éluant par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniac à 28 % (12/3/0,5 en volumes), et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 5 à 8 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,18 g d'un produit que l'on purifie sous forme de chlorhydrate : le produit est solubilisé dans un mélange de 5 cm³ d'oxyde diéthylique et de 1 cm³ d'actone ; la solution est additionnée de 0,4 cm³ d'éther chlorhydrique 1N. Le précipité est filtré, séché sous pression réduite (13 Pa), à une température voisine de 40°C pendant 1 heure. On obtient 0,14 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)]pipéridine-3-acétique, sous forme d'un solide très hygroscopique de couleur crème.

25 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, 8 en ppm) : de 1,30 à 2,50 et de 2,75 à 3,85 (mis : 20H) ; 2,63 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,93 (s : 3H) ; de 7,20 à 7,30 (mt : 3H) ; 7,30 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 7,38 (mt : 2H) ; 7,44 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,66 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)]pipéridine-3-acétate de méthyle

Dans une solution de 0,3 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)]pipéridine-3-acétonitrile dans 10 cm³ de méthanol, agitée à une température voisine de 20°C, on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux anhydre pendant 5 heures. Le mélange est ensuite dilué par 20 cm³ d'eau, puis versé sur 15 cm³ d'une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium. Après extraction par 2 fois 20 cm³ de dichlorométhane, les extraits réunis sont lavés par 25 cm³ d'eau, puis séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et enfin mélangés sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,27 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)]pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

10 Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)]pipéridine-3-acétonitrile peut être obtenu de la manière suivante :

15 A une solution agitée de 1,3 g de (3R,4R)-3-chlorométhyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)]pipéridine dans 50 cm³ de diméthylsulfoxyde, on ajoute 0,565 g de cyanure de sodium, puis l'on chauffe le mélange à une température voisine de 60°C pendant 20 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur 500 cm³ d'eau, puis extrait par 2 fois 200 cm³ d'oxyde diéthylique. Les extraits réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, puis mélangés sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 2 cm ; 32 g), en éluant par de l'actate d'éthyle, et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 12 à 19 sont réunies, puis mélangées (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,34 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)]pipéridine-3-acétonitrile sous forme d'une huile de couleur jaune.

25 La (3R,4R)-3-chlorométhyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)]pipéridine peut être obtenue de la manière suivante :

30 A une solution agitée de 2,9 g de (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)]pipéridine, dans 20 cm³ de chloroforme, on ajoute goutte à goutte, à une température voisine de 20°C, 3,6 cm³ de chlorure de thionyle. Le mélange est chauffé pendant 2 heures à une température voisine de 60°C, puis après refroidissement, celui-ci est versé sur 50 cm³ d'eau additionnés de 250 g de glace. Après décanation de la phase chloroformique, le

mélange est extrait par 100 cm³ de dichlorométhane. La phase aqueuse est additionnée de 5 g d'hydrogencarbonate de sodium, puis extraite par 2 fois 200 cm³ de dichlorométhane. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, puis mélangés sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 1,3 g de (3R,4R)-3-chlorométhyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine, sous forme d'une huile de couleur brune.

L'oxalate de (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine peut être obtenu de la manière suivante :

On agite pendant 4 heures, à une température voisine de 60°C, sous atmosphère d'azote, un mélange de 0,25 g de de (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl] pipéridine, 0,14 cm³ de 1-bromo-3-phénylpropane, 0,197 g de carbonate de potassium dans 10 cm³ de diméthylformamide anhydre. On ajoute 200 cm³ d'actate d'éthyle au mélange réactionnel, puis 200 cm³ d'eau. Après décantation de la phase organique, puis lavage par 4 fois 100 cm³ d'eau et une fois 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium. Après filtration, puis concentration sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 45°C, on obtient 0,31 g d'une huile incolore que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ ; diamètre 2 cm ; hauteur 20 cm), en éluant, sous une pression de 50 kPa d'azote, par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes), et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 8 à 12 sont réunies, concentrées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,243 g de 6-méthoxy-4-[3-(3-hydroxyméthyl-1-phénylpropyl-4-pipéridyl)-propyl] quinoléine, sous forme d'une huile incolore. Le produit est purifié sous forme d'oxalate que l'on prépare dans l'actate d'éthyle. On obtient 0,243 g d'oxalate de (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl), sous forme d'un solide blanc fondant en se ramollissant à 55°C.

La (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine peut être obtenu comme décrit dans la demande de brevet WO99/37635.

Exemple 32

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiën-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

Une solution de 0,73 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiën-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, 7,6 cm³ de dioxanne et 1,22 cm³ de soude aqueuse 5N est chauffée à une température voisine de 60°C, sous agitation pendant 3 heures 30 minutes. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (55 kPa) sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ ; diamètre 5 cm ; volume silice 120 cm³) en éluant d'abord par 1120 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (92/8/7 en volumes). On élue ensuite par 224 cm³ du même mélange (mais de composition 92/12/7 en volumes), puis 224 cm³ du même mélange (de composition 92/16/7 en volumes), puis 400 cm³ de mélange dichlorométhane-méthanol (50/50 en volumes) et enfin 400 cm³ de méthanol pur. On recueille une fraction de 112 cm³, puis des fractions de 7 cm³. Les fractions 173 à 468 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient une meringue que l'on sèche sous pression réduite (30 Pa) à une température voisine de 30°C pendant 4 à 5 heures. On obtient 0,33 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiën-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique sous forme d'un solide d'aspect meringué, de couleur beige, fondant à 113-115°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 8 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

de 1,40 à 1,95 et de 2,30 à 2,95 (mts : 12H) ; 3,53 et 3,55 (2s : 2H en totalité) ; 3,90 et 3,92 (2s : 3H en totalité) ; 5,24 (mt : 1H) ; de 5,35 à 5,65 (mf étalé : 1H) ; 7,14 (d, J = 5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,53 et 7,55 (2d, J = 5 Hz : 1H en totalité) ; 7,60 (dd, J = 5 et 3 Hz : 1H) ; 7,74 (mt : 1H) ; 7,94 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,70 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiën-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

On opère comme pour la préparation du (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiën-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, à partir de 1,2 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 20 cm³ d'acétonitrile, 0,067 g de

5 triphénylphosphine, 0,227 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 0,115 g d'iode cuivreux et 10 cm³ d'acétonitrile puis 0,84 cm³ de triéthylamine, 0,95 g de 3-iodothiophène et 5 cm³ d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est filtré puis le gâteau est lavé par 30 cm³ d'acétonitrile. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 100 cm³ de dichlorométhane. La solution organique résultante est lavée par 3 fois 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite dans les mêmes conditions que ci-dessus. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 55 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm ; diamètre 4 cm ; volume silice 220 cm³) en éluant par de l'acétate d'éthyle. On recueille une fraction de 180 cm³, puis des fractions de 10 cm³. Les fractions 73 à 300 sont réunies puis concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 45°C. On obtient 0,96 g d'un produit que l'on remet en réaction avec 0,76 g de 3-iodothiophène, 0,092 g d'iode cuivreux, 0,054 g de triphénylphosphine, 0,67 cm³ de triéthylamine et 0,181 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium dans 27 cm³ d'acétonitrile à une température voisine de 20°C pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est filtré ; le gâteau est lavé par 30 cm³ d'acétonitrile. Le filtrat est concentré sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est solubilisé dans 50 cm³ de dichlorométhane ; la solution est lavée par 3 fois 25 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, décantée puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient 1,15 g d'un résidu que l'on purifie par chromatographie sous une pression d'argon de 55 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm ; diamètre 4 cm ; volume silice 120 cm³) en éluant par l'acétate d'éthyle. On recueille d'abord une fraction de 110 cm³ puis des fractions de 8 cm³. Les fractions 68 à 260 sont réunies, concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 45°C. On obtient 0,73 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une meringue de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CCl₄) 3600-3200 cm⁻¹ νOH; 2950 cm⁻¹ νCH aliphatiques; 1739 cm⁻¹ νC=O ; 1241 cm⁻¹ ν C-O éther 626 cm⁻¹ γ CH thiophène

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle

Une suspension de 2,45 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, 2,1 g de carbonate de potassium, 0,95 g d'iode de potassium, 0,6 cm³ de bromure de propargyle dans 50 cm³ d'acétonitrile est agitée pendant 40 heures à une température voisine de 20°C, en atmosphère inerte. Après filtration de la masse réactionnelle, le filtrat est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µm ; diamètre 2,5 cm ; masse 50 g) en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 6 à 12 sont réunies puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,35 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une gomme.

Spectre infra rouge (CCl₄) 3600-3200 cm⁻¹ νOH; 3311 cm⁻¹ ν CH acétylénique ; 2950 cm⁻¹ νCH aliphatiques; 1740 cm⁻¹ ν C=O ; 1242 cm⁻¹ ν C-O éther

15 Le 3-iodothiophène peut être préparé selon N.A. PETASIS et coll., SYNLETT., 141, (1988).

Exemple 33

Acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thiénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique, diastéréoisomère A et acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique, diastéréoisomère B.

1,36 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique dissous dans 100 cm³ de dichlorométhane sont chromatographiés sur une colonne de 35 cm et de 6 cm de diamètre conditionnée avec 700 g de silice (granulométrie 5-15 µm) de DAISO. L'élution est effectuée à l'aide d'un mélange dichlorométhane-méthanol (92/8 en volumes) contenant 0,05 % de triéthylamine. Le débit est de 90 cm³ par minute et la détection effectuée en ultra violet à 280 nm. Cette opération conduit à l'obtention des deux diastéréoisomères. Les fractions correspondant au premier sont concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu obtenu est séché à l'étrave sous pression réduite (13 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,28 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique, diastéréoisomère A. (α_D²⁰=

73,8°+/-1,4, dans le dichlorométhane à 0,5 %, sous forme d'une meringue de couleur jaune. Les fractions correspondant au second diastérisomère sont traitées comme précédemment. On obtient 0,46 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique, diastérisomère B. ($\alpha_D^{20} = +71,2^\circ \pm 1,2$, dans le dichlorométhane à 0,5 %), sous forme d'une meringue jaune.

diastérisomère A : Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm) : de 1,35 à 1,75 (mis : 7H) ; 2,22 (mt : 1H) ; 2,36 (d large, $J = 10,5$ Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,61 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 2,76 (mt : 1H) ; de 2,85 à 3,05 (mt : 1H) ; 2,98 (mt : 2H) ; 3,95 (s : 3H) ; 5,22 (mt : 1H) ; 5,51 (d large, $J = 4,5$ Hz : 1H) ; 7,07 (dd, $J = 5$ et 4 Hz : 1H) ; 7,22 (d large, $J = 4$ Hz : 1H) ; 7,36 (mt : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,64 (d large, $J = 5$ Hz : 1H) ; 7,95 (d, $J = 9,5$ Hz : 1H) ; 8,72 (d, $J = 5$ Hz : 1H).

diastérisomère B : Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm) : de 1,20 à 1,95 (mis : 7H) ; 2,22 (mt : 1H) ; 2,39 (d large, $J = 10,5$ Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,95 (mt : 3H) ; 2,60 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 2,97 (mt : 2H) ; 3,92 (s : 3H) ; 5,25 (mt : 1H) ; 5,51 (mt : 1H) ; 7,06 (dd, $J = 5$ et 3,5 Hz : 1H) ; 7,20 (dd, $J = 3,5$ et 1,5 Hz : 1H) ; 7,40 (mt : 2H) ; 7,53 (d, $J = 5$ Hz : 1H) ; 7,63 (dd, $J = 5$ et 1,5 Hz : 1H) ; 7,93 (d, $J = 10$ Hz : 1H) ; 8,70 (d, $J = 5$ Hz : 1H).

Exemple 34

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(tertiobutylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

A une solution de 0,26 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(tertiobutylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 5 cm³ de méthanol, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, 1 cm³ de soude aqueuse 5 N. Après chauffage de la solution à une température voisine de 60°C, puis refroidissement à température ambiante, la masse réactionnelle est évaporée sous pression réduite (2,8 kPa) à une température voisine de 60°C. Le résidu obtenu est repris par 5 cm³ d'eau distillée, puis on ajoute 5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré (d=1,18). Le mélange est évaporé sous pression réduite (2,8 kPa) à une température voisine de 60°C. Le résidu obtenu est repris dans 4 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). Le précipité blanc obtenu est filtré, lavé par 2 fois 2 cm³ de ce même mélange. Le filtrat est concentré sous pression

réduite (2,8 kPa) à une température voisine de 40°C. Le produit obtenu est séché sous pression réduite (16 Pa) à une température voisine de 60°C. On obtient 0,29 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(tertiobutylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur beige fondant en se ramollissant au voisinage de 169°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d₆ à une température de 383K, δ en ppm). On observe un mélange de deux diastérisomères :

1,34 et 1,36 (2s : 9H en totalité) ; de 1,40 à 2,35 et de 2,90 à 3,70 (mis : 12H) ; 3,00 (t large, $J = 8$ Hz : 2H) ; 3,26 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 4,01 (s : 3H) ; 5,40 (mt : 1H) ; de 7,55 à 7,70 (mt : 2H) ; 7,82 (mt : 1H) ; 8,22 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,88 (d, $J = 5$ Hz : 1H) ; de 10,90 à 11,45 (mf étalé : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(tertiobutylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

On chauffe pendant 16 heures à une température voisine du reflux, sous agitation et sous atmosphère inerte, 0,717 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 15 cm³ d'acétonitrile et 15 cm³ de méthanol avec 0,43 g de 2-chlorodéhydroéthylsulfure en présence de 0,33 g de carbonate de potassium et 0,4 g d'iode de potassium.

Après refroidissement du mélange réactionnel à une température voisine de 20°C, l'insoluble est filtré. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 μ ; diamètre 3,5 cm ; hauteur 35 cm) en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions 54 à 70 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,265 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(tertiobutylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une laque de couleur brune.

Spectre infra rouge (CCl_4) 3550-3100 cm⁻¹ v OH alcool ; 2959 cm⁻¹ v CH aliphatiques ; 1736 cm⁻¹ v C=O ; 1242 ; 1228 cm⁻¹ v C-O éther ; 1034 cm⁻¹ v C-O alcool ; 853 cm⁻¹ v CH quinoline

Le 2-chloroéthylcyclopentyl sulfure peut être préparé par application de la méthode décrite dans le brevet EP 136878.

Exemple 35

5 Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-carboxyle

A une solution de 0,48 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 10 cm³ de méthanol on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 2 cm³ de soude aqueuse 5 N. Après 16 heures de chauffage du mélange à une température voisine de 60°C, la masse réactionnelle est évaporée sous pression réduite (2,9 kPa) à une température voisine de 60°C, le résidu obtenu est repris par 4,3 cm³ d'eau distillée additionnées de 4,3 cm³ d'acide chlorhydrique à 28%. L'insoluble persistant est filtré, puis le filtrat est évaporé dans les mêmes conditions que ci-dessus. Le résidu obtenu est agité dans un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). Le précipité résultant est filtré, lavé par 3 fois 2,5 cm³ du même mélange. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,48 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-carboxyle, sous forme d'une meringue de couleur verte fondant en se ramollissant à une température voisine de 156°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ à une température de 373K, δ en ppm). On observe un mélange de deux diastérisomères :

de 1,45 à 2,30 et de 2,90 à 3,60 (ms : 20H) ; 2,98 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,22 (mt : 1H) ; 3,30 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 4,00 (s : 3H) ; 5,37 (mt : 1H) ; de 7,50 à 7,65 (mt : 2H) ; 7,77 (mt : 1H) ; 8,17 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,85 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

On chauffe pendant 3 h ½ à une température voisine du reflux, sous agitation et sous atmosphère inerte, 0,717 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 15 cm³ d'acétonitrile et 15 cm³ de méthanol avec 0,439 g de 2-chloroéthylcyclopentyl sulfure à 90 % en présence de

0,332 g de carbonate de potassium et 0,4 g d'iode de potassium. Après refroidissement du mélange réactionnel à une température voisine de 20°C, l'insoluble est filtré puis lavé par de l'acétonitrile. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63µ ; diamètre 3,5 cm ; hauteur 45 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions 25 à 45 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,48 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une laque de couleur vert-foncé.

Spectre infra rouge (CCl₄) 3550-3100 cm⁻¹ v OH alcool ; 2951 cm⁻¹ v CH aliphatiques ; 1736 cm⁻¹ v C=O ; 1242 ; 1228 cm⁻¹ v C-O éther ; 1034 cm⁻¹ v C-O alcool ; 853 cm⁻¹ v CH quinoline

15 Le 2-chloroéthylcyclopentyl sulfure peut être préparé par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2 395 260.

Exemple 36

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate

20 Un mélange de 0,48 g de (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle dans 10 cm³ de dioxane additionnés de 0,78 cm³ de soude aqueuse 5N est agité pendant 20 heures à une température voisine de 60°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, la masse réactionnelle est évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis diluée par 10 cm³ d'eau. Le pH est amené à 4 par addition d'une quantité suffisante d'une solution aqueuse d'acide citrique. Le mélange est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu obtenu est repris par 70 cm³ d'eau et 20 cm³ d'éthanol. Le mélange est ramené à pH 9, puis évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C. Après reprise du résidu obtenu par 50 cm³ d'un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque à 28 % (12/3/0,5 en volumes), les sels minéraux sont filtrés. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,2 g d'un produit que l'on purifie par chromatographie sous

pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 2 cm; hauteur 25 cm) en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniac à 28 % (123/0,5 en volumes), et en recueillant d'abord une fraction de 100 cm³, puis des fractions d'environ 15 cm³. Les fractions 8 à 18 sont réunies puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,31 g d'un produit sous forme d'une meringue de couleur jaune-pâle que l'on agit avec 13 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 0,1N pendant 2 heures à une température voisine de 20°C. Après addition de 5 cm³ de dioxane et agitation 2 heures supplémentaires à une température voisine de 20°C, on évapore le dioxane sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. La solution obtenue est congelée puis lyophilisée. On obtient 0,35 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique, sous forme de lyophilisat de couleur blanche.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₃SO d₆ à une température de 383K, δ en ppm) : de 1,45 à 1,95 (mt : 8H); 2,33 (dd, J = 16 et 5,5 Hz : 1H); de 2,45 à 2,60 (mt : 1H); de 2,90 à 3,55 (mt : 10H); 4,00 (s : 3H); 7,06 (t large, J = 8 Hz : 1H); 7,28 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,41 (mt : 1H); 7,46 (d, J = 5 Hz : 1H); 7,48 (d, J = 2,5 Hz : 1H); 7,51 (dd, J = 9,5 et 2,5 Hz : 1H); 8,07 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 8,72 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-1-[2-(3-Fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle

Un mélange de 0,76 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle et 0,42 g de 2-(3-fluorophénylthio)éthyl-1-chlorure dans 15 cm³ d'acétonitrile additionnés de 1,4 g de carbonate de potassium et 0,15 g d'iode de potassium est chauffé sous agitation et sous atmosphère inerte à une température voisine de 70°C pendant 20 heures. Après addition de 0,15 g d'iode de potassium et 5 heures supplémentaires de chauffage, le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C, dilué par 15 cm³ d'eau puis extrait par 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont lavés par 30 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux N. La solution acide est séparée puis rendue alcaline (pH 8-9) par la quantité suffisante d'une solution saturée aqueuse d'hydrogencarbonate de sodium. Le mélange est extrait par 2 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,71 g d'une huile que l'on purifie par

chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 2,5 cm; volume silice 120 cm³) en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes). On recueille d'abord une fraction de 500 cm³ puis on recueille des fractions de 15 cm³ environ. Les fractions 10 à 20 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,48 g de (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) 2934, 2861 cm⁻¹ v CH aliphatiques; 2807, 2767 cm⁻¹ v CH₃ N(CH₃)₂; 1730 cm⁻¹ v C=O ester; 1242, 1227 cm⁻¹ v C-O éther; 848 cm⁻¹ γCH quinoline

(3R,4R)-4-[3-(6-Méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle

Un mélange de 2,8 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxy-carbonyl)piperidine-3-acétique dans 100 cm³ de méthanol anhydre additionnés d'1 cm³ d'acide sulfurique à 95 % est chauffé, sous agitation, à une température voisine de l'ébullition pendant 2 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C la masse réactionnelle est évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis au résidu obtenu on ajoute 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium. Le mélange est extrait par 4 fois 20 cm³ de dichlorométhane. Les extraits réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 2,25 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur brune.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) 2934, 2865 cm⁻¹ v CH aliphatiques; 2788 cm⁻¹ v CH₃ N(CH₃)₂; 1736 cm⁻¹ v C=O ester; 1242, 1227 cm⁻¹ v C-O éther; 848 cm⁻¹ γCH quinoline

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxy-carbonyl)piperidine-3-acétique

A une solution de 2 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxy-carbonyl)piperidine-3-acétaldéhyde dans 100 cm³ d'acétone, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C 1,48 g de permanganate de potassium préalablement dissous dans 45 cm³ d'eau distillée, puis

220 cm⁻¹ d'acétone. Le mélange obtenu est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C, puis après refroidissement à une température comprise entre 0 et 5°C, on ajoute une solution de 5 g de sulfite de sodium dans 150 cm³ d'eau. Le précipité brun de dioxyde de manganèse est filtré sur célite, puis l'acétone est évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On ajoute au mélange réactionnel la quantité suffisante d'acide citrique pour obtenir un pH de 4-5. Le mélange est extrait par 2 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 2,8 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridine-3-acétique, sous forme d'une meringue de couleur blanche.

Spectre infra rouge (KBr) 2977, 2932, 2868 cm⁻¹ vCH aliphatiques ; 3000-2200 cm⁻¹ v OH acide ; 1734 cm⁻¹ vC=O acide ; 1689 cm⁻¹ vC=O carbamate ; 1391, 1365 cm⁻¹ δ_{CH} ; 1246 cm⁻¹ v C-O éther ; 1170 cm⁻¹ v C-O carbamate ; 848 cm⁻¹ γCH quinine

15 (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridine-3-acétaldéhyde

A une solution de 3,5 cm³ de chlorure d'oxalyle dans 80 cm³ de dichlorométhane refroidie à une température voisine de -60°C, on ajoute successivement sous agitation et sous atmosphère d'azote une solution de 5,6 cm³ de diméthylsulfoxyde dissous dans 80 cm³ de dichlorométhane, puis 13,5 g de (3R,4R)-3-(2-hydroxyéthyl)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridine dissous dans 80 cm³ de dichlorométhane, enfin 26,5 cm³ de triéthylamine dissous dans 80 cm³ de dichlorométhane. La solution obtenue est maintenue pendant 1 heure au voisinage de -60°C, puis 3 h ½ à une température voisine de 20°C. Après dilution par 150 cm³ de dichlorométhane, le mélange réactionnel est lavé par 2 fois 300 cm³ d'eau. La solution organique décanée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 12,7 g d'une huile brune que l'on reprend par 400 cm³ d'éther diéthylique. La solution résultante est lavée par 2 fois 300 cm³ d'eau, puis 1 fois par 300 cm³ d'une solution aqueuse d'acide citrique à 5 %, enfin par 2 fois 300 cm³ d'eau. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 7,73 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridine-3-acétaldéhyde, sous forme d'une gomme collante de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CCl₄) 2978, 2932, 2864 cm⁻¹ v CH aliphatiques ; 2717 cm⁻¹ v CH aldéhyde ; 1729 cm⁻¹ vC=O aldéhyde ; 1694 cm⁻¹ vC=O carbamate ; 1391, 1366 cm⁻¹ δ_{CH} ; 1242 cm⁻¹ v C-O éther ; 1158 cm⁻¹ v C-O carbamate ; 844 cm⁻¹ γCH quinine

5 (3R,4R)-3-(2-Hydroxyéthyl)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridine

Une solution de 2 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-vinylpipéridine et de 0,72 cm³ de triéthylamine borane dans 10 cm³ de toluène est agitée sous atmosphère inerte à une température voisine de 110°C pendant 10 heures. La masse réactionnelle est concentrée à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 60°C. On obtient 2,1 g d'une meringue de couleur orangée que l'on solubilise dans 9 cm³ d'acétone et auxquels on ajoute 1,9 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux à 5 %. Après agitation du mélange pendant 20 minutes à une température voisine de 20°C, la masse réactionnelle est concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 7,5 cm³ de tétrahydrofurane, 6,2 cm³ de soude aqueuse à 30 % et 7,5 cm³ de peroxyde d'hydrogène en solution aqueuse à 30 %. Le mélange est chauffé pendant 3 heures à une température voisine du reflux. Après refroidissement, le mélange réactionnel est agité avec 30 cm³ de chloroforme à une température voisine de 20°C. La phase aqueuse est décanée ; la phase organique est lavée par 3 fois 30 cm³ d'eau, puis 1 fois 20 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium la solution organique est concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,7 g d'une huile de couleur jaune-brun que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ ; diamètre 3,5 cm ; masse 60 g) en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 4 et 5 sont réunies, évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,95 g de (3R,4R)-3-(2-hydroxyéthyl)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridine, sous forme d'une meringue de couleur jaune-orangé.

30 Spectre infra rouge (KBr) 3550-3100 cm⁻¹ v OH alcool ; 2972, 2931, 2865 cm⁻¹ v CH aliphatiques ; 1690 cm⁻¹ vC=O carbamate ; 1391, 1365 cm⁻¹ δ_{CH} ; 1244, 1228 cm⁻¹ v C-O éther ; 1158 cm⁻¹ v C-O carbamate ; 1031 cm⁻¹ v C-O alcool ; 845 cm⁻¹ γCH quinine

(3R,4R)-4-[3-(6-Méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert.butyloxy-carbonyl)-3-vinylpiperidine

A une suspension de 5 g de chlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpiperidine dans 50 cm³ de dichlorométhane, on ajoute sous agitation à une température voisine de 20°C 4 cm³ de triéthylamine, puis 3,15 g de di-tertiobutyl dicarbonate. Après 45 minutes la solution obtenue est lavée par 2 fois 30 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 6 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert.butyloxy-carbonyl)-3-vinylpiperidine, ... sous forme d'une huile de couleur brune.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) 2972, 2933, 2860 cm⁻¹ v CH aliphatiques ; 1680 cm⁻¹ v C=O carbamate ; 1391, 1365 cm⁻¹ δ_s CH₃ ; 1244, 1228 cm⁻¹ v C-O éther ; 1165 cm⁻¹ v C-O carbamate ; 845 cm⁻¹ γCH quinoline

Le chlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpiperidine peut être obtenu par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2 354 771.

Exemple 37

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]piperidine-3-acétique

Un mélange de 0,3 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle dans 8 cm³ de dioxanne en présence de 0,5 cm³ de soude aqueuse 5N est chauffée sous agitation à une température voisine de 60°C pendant 20 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une meringue de couleur jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45μ ; diamètre 1,6 cm ; volume silice 40 cm³) en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque à 28 % (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant d'abord une fraction de 125 cm³, puis des fractions d'environ 10 cm³. Les fractions 3 à 7 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,27 g d'une laque que l'on reprend par 5 cm³ de dioxanne, 11 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 0,1N et 14

cm³ d'eau distillée. Le dioxanne est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis la solution résiduelle est lyophilisée. On obtient 0,29 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]piperidine-3-acétique, sous forme d'un lyophilisat de couleur blanche.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ à une température de 383K, δ en ppm) : de 1,25 à 2,05 (mt : 18H) ; 2,33 (dd, J = 16 et 5,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,60 (mt : 1H) ; 2,83 (mt : 1H) ; de 2,95 à 3,30 (mt : 10H) ; 4,00 (s : 3H) ; 7,45 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 7,48 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,51 (dd, J = 9,5 et 2 Hz : 1H) ; 8,08 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,72 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(6-Méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle

Un mélange de 1,2 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle, 0,65 g de 2-chloroéthylcyclohexyl sulfure dans 25 cm³ d'acétonitrile additionnés de 2,3 g de carbonate de potassium et 0,55 g d'iodeure de potassium est chauffé sous agitation et sous atmosphère inerte à une température voisine de 80°C pendant 4 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 30 cm³ d'eau puis extrait par 2 fois 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés par 2 fois 40 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux N. Après décantation les extraits acides réunis sont alcalinisés par une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium, puis extraits par 2 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,80 g d'une huile brune que l'on purifie par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45μ ; diamètre 2,5 cm ; volume silice 120 cm³) en éluant d'abord par un mélange de dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes) et en recueillant d'abord une fraction de 250 cm³, puis en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/1 en volumes) et en recueillant une fraction de 200 cm³. On élué à nouveau par un mélange de dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes) et l'on recueille des fractions d'environ 10 cm³. Les fractions 10 à 33 sont réunies puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,30 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile incolore.

Spectre infra rouge (CCl₄) 2932,2855 cm⁻¹ v CH aliphatiques ; 2800,2763 cm⁻¹ v CH₃ N(CH₃)₂ ; 1737 cm⁻¹ v C=O ester ; 1241,1227 cm⁻¹ v C-O éther ; 844 cm⁻¹ γCH quinoiline

Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 36.

Exemple 38

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique.

Une solution de 0,2 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 3 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 6N est chauffée sous agitation à une température voisine de 100°C pendant 7 heures, puis évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est agité dans 10 cm³ d'éther diisopropylique. Les cristaux qui en résultent sont filtrés, lavés par 2 fois 5 cm³ d'éther diisopropylique, séchés sous pression réduite (13 Pa) à une température voisine de 60°C. On obtient 0,22 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur beige fondant en se ramollissant à une température voisine de 140°C.

Spectre de R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, à une température de 373K, 5 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

de 1,55 à 2,30 et de 3,10 à 3,50 (mts : 15H) ; 3,10 (s large : 1H) ; 3,98 (s : 3H) ; 6,31 (mt, J_{wo} = 48 Hz : 1H) ; 7,10 (mt : 1H) ; 7,29 (d large, J = 4 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 1H) ; de 7,45 à 7,60 (mt : 2H) ; 7,64 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 8,06 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,82 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle.

A une solution agitée de 0,5 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 8 cm³ de dichlorométhane, refroidie à une température voisine de 10°C, on ajoute sous

atmosphère inerte 0,16 cm³ de diéthylaminosulfure trifluorure dissous dans 2 cm³ de dichlorométhane. Après 10 minutes d'agitation à cette température, on laisse revenir à une température voisine de 20°C et l'on poursuit l'agitation pendant 18 heures. Après addition de 8 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium et agitation pendant 15 minutes, la phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite 1 fois par 5 cm³ de dichlorométhane, puis les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,5 g d'une huile rouge que l'on purifie par chromatographie sous une pression de 100 kPa d'azote sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 μm ; diamètre 3,5 cm ; hauteur silice 35 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (97,5/2,5 en volumes), et en recueillant des fractions de 30 cm³. On réunit les fractions 25 à 29 que l'on évapore sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,2 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur orangée.

Spectre infra rouge (CCl₄) 2950 cm⁻¹ v CH aliphatiques ; 2804,2767 cm⁻¹ v CH₃ N(CH₃)₂ ; 1737 cm⁻¹ v C=O ester ; 1243,1229 cm⁻¹ v C-O éther ; 852 cm⁻¹ γCH quinoiline

Exemple 39

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique.

A une solution agitée de 0,43 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétate de méthyle dans 10 cm³ de dioxanne, sous atmosphère inerte, on ajoute 0,8 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N. Le mélange est chauffé pendant 20 heures à une température voisine de 60°C, puis après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 45°C. On obtient 0,8 g d'un produit que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μm ; diamètre 3 cm ; hauteur silice 30 cm) en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque à 28% (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 14 à 29 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine

de 40°C. On obtient 0,350 g d'un solide blanc dont on fait le chlorhydrate de la façon suivante : le solide obtenu est dissous dans 5 cm³ de dichlorométhane, puis la solution obtenue est ajoutée sous agitation et sous atmosphère inerte à 10 cm³ d'éther chlorhydrique 1N. Le mélange est dilué par 100 cm³ d'éther anhydre. On obtient une suspension blanche que l'on agite pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. Les cristaux sont filtrés, lavés par 5 fois 10 cm³ d'éther diéthylique, séchés sous pression partielle (10 Pa) à une température voisine de 20°C. On obtient 0,430 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique, sous forme d'un solide blanc fondant en devenant pâteux et se décomposant au voisinage de 180°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₃SO d₆, δ en ppm) : de 1,35 à 3,80 (mts : 16H) ; 4,00 (s : 3H) ; 4,38 et 4,43 (mfs : 2H en totalité) ; 7,16 (mt : 1H) ; 7,46 (d, J = 3,5 Hz : 1H) ; 7,53 (mt : 1H) ; 7,64 (mt : 2H) ; 7,74 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 8,12 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,86 (mf : 1H) ; 9,95 et 10,45 (2mfs étalés : 1H en totalité) ; de 12,20 à 12,55 (mf étalé : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(6-Méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétate de méthyle

A une solution agitée de 0,44 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-acétate de méthyle dans 15 cm³ d'acétonitrile anhydre, sous atmosphère inerte, on ajoute à une température voisine de 20°C 0,027 g de triphénylphosphine, 0,091 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, puis 0,044 g d'iodure cuivreux. Après 15 minutes d'agitation de la solution obtenue on ajoute 0,2 cm³ de 2-iodothiophène et 0,32 cm³ de triéthylamine. Après 12 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur célite, puis le gâteau est lavé par 5 fois 10 cm³ d'acétonitrile. Les extraits organiques réunis sont évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,1 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 4 cm ; hauteur silice 28 cm) en éluant par l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 14 à 27 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,430 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) : 2936,2862 cm⁻¹ v CH aliphatiques ; 2806,2763 cm⁻¹ v CH₃ N(CH₂)₂ ; 1731 cm⁻¹ v C=O ester ; 1242,1227 cm⁻¹ v C-O éther ; 848 cm⁻¹ γ CH quinoline

(3R,4R)-4-[3-(6-Méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-acétate de méthyle

A une solution agitée de 0,8 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle dans 15 cm³ de diméthylformamide anhydre, sous atmosphère inerte, on ajoute à une température voisine de 20°C 1,28 cm³ de triéthylamine, puis 0,26 cm³ de bromure de propargyle à 97 %. Le mélange est porté à une température voisine de 45°C pendant 6 heures, puis refroidi à environ 20°C. Après dilution par 150 cm³ d'eau le mélange est extrait par 5 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont lavés par 3 fois 50 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1 g d'un résidu huileux que l'on purifie par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 3 cm ; hauteur silice 27 cm) en éluant par de l'acétate d'éthyle pur. On recueille des fractions de 50 cm³. Les fractions 7 à 10 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,45 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse incolore.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) : 3302 cm⁻¹ v CH acétylénique ; 2936,2863 cm⁻¹ v CH aliphatiques ; 2808,2764 cm⁻¹ v CH₃ N(CH₂)₂ ; 1731 cm⁻¹ v C=O ester ; 1242 ; 1227 cm⁻¹ v C-O éther ; 848 cm⁻¹ γ CH quinoline

Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle a été préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 36.

Exemple 40

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique, diastéréoisomère A et dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique, diastéréoisomère B.

Un mélange de 1,8 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptythio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 36 cm³ de dioxane avec 2,8 cm³ de soude aqueuse 5N est chauffé pendant 24 heures à une température voisine de 60°C. Après refroidissement du mélange réactionnel à une température voisine de 20°C, puis concentration sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 4 cm; masse 180 g) en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniac à 28 % (40/5/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. On obtient 3 lots que l'on évapore sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C : le lot A (0,48 g) correspondant au diastérisomère A ; le lot B (0,6 g) correspondant au diastérisomère B ; le lot C (0,5 g) correspondant à un mélange des deux diastérisomères. Le lot A est purifié de la façon suivante : après dissolution dans 15 cm³ de dichlorométhane et addition à 10 cm³ d'éther diéthylique chlorhydrique N, le mélange gommeux obtenu est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Après reprise du résidu par 40 cm³ d'acétonitrile et 2 cm³ d'acide chlorhydrique 0,5 N, la solution obtenue est évaporée dans les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient un solide blanc que l'on sèche pendant 16 heures sous pression réduite (vide phosphorique, 5 kPa). Après agitation dans 100 cm³ d'éther diéthylique puis filtration, on obtient 0,514 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptythio)éthyl]piperidine-3-carboxylique, diastérisomère A. ($\alpha_D^{25} = -58,3^{\circ} \pm 1,00$, dans le méthanol à 0,5%), sous forme d'un solide de couleur blanche. Les lots B et C sont traités de la même façon. On obtient, en particulier avec le lot B, 0,650 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptythio)éthyl]piperidine-3-carboxylique, diastérisomère B. ($\alpha_D^{25} = +120,4^{\circ} \pm 1,7$, dans le méthanol à 0,5 %), sous forme d'un solide de couleur blanche.

diastérisomère A : Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6, 8 en ppm).

30 de 1,40 à 2,35 et de 2,70 à 3,85 (ms : 29H) ; 4,01 (s : 3H) ; 5,50 (mt : 1H) ; de 5,60 à 6,40 (mf étalé : 1H) ; 7,55 (mt : 1H) ; 7,75 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,99 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 8,30 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 9,04 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 10,80 (mf : 1H).

diastérisomère B : Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6, 8 en ppm).

de 1,35 à 2,25 et de 2,70 à 3,80 (ms : 29H) ; 4,00 (s : 3H) ; 5,49 et 5,55 (2mts : 1H en totalité) ; de 5,75 à 6,20 (mf étalé : 1H) ; 7,56 et 7,62 (2s larges : 1H en totalité) ; 7,71 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,92 (mt : 1H) ; 8,24 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 9,00 (d, J = 4 Hz : 1H) ; 10,56 (mf : 1H).

5 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptythio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle.

A un mélange de 2,5 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptythio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 20 cm³ de méthanol, on ajoute par petites fractions à une température voisine de 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 0,221 g de borohydrure de sodium. Après addition, le mélange est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa), puis le résidu obtenu est repris par 50 cm³ de dichlorométhane et 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique décantée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 2,5 g d'un produit que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 4 cm; masse 150 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions contenant le produit recherché sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,95 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptythio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse.

25 Spectre infra rouge (CCl₄) : 3500-3100 cm⁻¹ v OH alcool ; 2930 cm⁻¹ v CH aliphatiques ; 2805,2772 cm⁻¹ v CH₂ N(CH₂)₃ ; 1736 cm⁻¹ v C=O ester ; 1242 ; 1228 cm⁻¹ v C-O éther ; 1034 cm⁻¹ v C-O alcool ; 854 cm⁻¹ v CH quinine

(3R,4R)-4-[3-Oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptythio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

30 Un mélange constitué par 3,06 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, 1,79 g de 2-chloroéthylcycloheptylsulfure, 5,39 g de carbonate de potassium, 1,29 g d'iode de potassium dans 75 cm³ d'acétonitrile est chauffé sous agitation et sous atmosphère inerte à une température voisine de 72°C pendant 24 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le

mélange réactionnel est filtré sur célite, puis le filtrat est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 4 cm ; masse 150 g), en éluant par un mélange acétate d'éthyle-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions contenant le produit recherché sont réunies puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 2,6 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse.

10 Spectre infra rouge (CCl₄) : 2930 cm⁻¹ v CH aliphatiques ; 2805, 2767 cm⁻¹ v CH₂ N(CH₂)₂ ; 1740 cm⁻¹ v C=O ester ; 1693 cm⁻¹ v C=O cétone ; 1241, 1228 cm⁻¹ v C-O éther ; 850 cm⁻¹ γ CH quinine

2-Chloroéthylcycloheptyl sulfure

15 A une solution de 1,74 g de 2-hydroxyéthylcycloheptylsulfure dans 30 cm³ de chloroforme, on ajoute goutte à goutte sous agitation et sous atmosphère inerte 5,11 cm³ de chlorure de thionyle à une température voisine de 20°C. Après l'addition le mélange réactionnel est agité d'abord pendant 15 minutes à cette même température, puis pendant 1 heure à une température voisine de 60°C. Le mélange est évaporé à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu obtenu est repris par 2 fois 50 cm³ d'eau puis 1 fois par 50 cm³ d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La solution éthérée décaantée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,89 g de 2-chloroéthylcycloheptyl sulfure sous forme d'huile.

25 Spectre infra rouge (CCl₄) 2930, 2855 cm⁻¹ v CH₂ ; 1459, 1445 cm⁻¹ δ CH₂ ; 1210 cm⁻¹ ω C-Cl ; 702 cm⁻¹ v C-Cl

2-Hydroxyéthylcycloheptyl sulfure

30 A une suspension agitée de 0,91 g d'hydruure de sodium à 60 % dans 10 cm³ de diméthylformamide anhydre on ajoute lentement, sous atmosphère inerte et à une température voisine de 20°C, 2,32 g de 2-mercaptopéthanol préalablement solubilisés dans 10 cm³ de diméthylformamide. Après 20 minutes d'agitation, on ajoute 3,5 g de bromocycloheptane dissous dans 10 cm³ de diméthylformamide. La réaction est

achevée par agitation à une température voisine de 20°C pendant 1 heure 30 minutes. Le mélange réactionnel est versé sur 150 cm³ d'eau additionnés de 100 cm³ d'éther diéthylique. La phase éthérée est décantée, la phase aqueuse extraite une fois par 50 cm³ d'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies puis lavées par 2 fois 100 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 3,2 g de 2-hydroxyéthylcycloheptyl sulfure, sous forme d'huile de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) 3608, 3457 cm⁻¹ v OH (libre et lié) ; 2927, 2855 cm⁻¹ v CH aliphatiques ; 1057 cm⁻¹ v CO

Exemple 41

10 Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique

15 Un mélange agité de 0,598 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 13 cm³ de dioxanne avec 1 cm³ de soude aqueuse 5N, en atmosphère inerte, est chauffé à 60°C pendant 20 heures. Après évaporation du mélange réactionnel sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C, on obtient 1 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 3 cm ; hauteur silice 21 cm) en éluant par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniac à 28% (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 4 à 7 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,495 g d'un produit que l'on dissout dans 5 cm³ de dichlorométhane. Après addition de 10 cm³ d'éther chlorhydrique 1N, on obtient un précipité pâteux que l'on dilue par 100 cm³ d'éther diéthylique. Le mélange est agité à une température voisine de 20°C. La suspension blanche obtenue est filtrée, lavée par 3 fois 30 cm³ d'éther diéthylique. Le solide blanc résultant est séché sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 40°C jusqu'à obtention d'un poids constant. On obtient 0,55 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique, sous forme d'un solide blanc fondant en se ramollissant au voisinage de 200°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ à une température de 383K, δ en ppm) : de 1,40 à 1,95 (mt : 8H) ; 2,30 (dd, J = 16 et 5,5 Hz : 1H) ; de 2,45 à 2,60

(mt : 1H) ; de 3,00 à 3,35 (mt : 10H) ; 4,00 (s : 3H) ; 7,08 (dd, J = 5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,28 (d large, J = 3,5 Hz : 1H) ; de 7,45 à 7,55 (mt : 2H) ; 7,56 (dd, J = 9,5 et 3 Hz : 1H) ; 7,62 (d large, J = 5 Hz : 1H) ; 8,15 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,75 (d, J = 5 Hz : 1H).

Exemple 41A

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle

A une solution agitée de 2,1 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle et de 1,15 g de 2-(2-chloroéthylthio) thiophène dans 50 cm³ d'acétonitrile, on ajoute sous atmosphère inerte 4,06 g de carbonate de potassium puis 1 g d'iode de potassium. Le mélange est chauffé à 70°C pendant 20 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué par 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'eau. Après agitation du mélange et décantation de la phase organique, la phase aqueuse est extraite par 2 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, extraites par 3 fois 50 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux N. Les solutions acides sont réunies, amenées à pH 8 par la quantité suffisante d'hydrogencarbonate de sodium. L'huile relarguée résultante est extraite par 3 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,5 g d'une huile de couleur orangée que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µm ; diamètre 3 cm ; hauteur silice 55 cm) en éluant par de l'acétate d'éthyle pur et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 12 à 30 sont réunies puis évaporées dans les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 0,60 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse incolore.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) 2933,2861 cm⁻¹ v CH aliphatiques ; 2803,2766 cm⁻¹ v CH₃ N(CH₂)₂ ; 1731 cm⁻¹ v C=O ester ; 1242,1227 cm⁻¹ v C-O éther ; 847 cm⁻¹ γCH quinoline

Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle a été préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 36.

Exemple 42

Chlorhydrate de l'acide(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylprop-2-ylène)piperidine-3-carboxylique

En opérant par analogie avec la méthode décrite à l'exemple 32, on prépare le chlorhydrate de l'acide(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylprop-2-ylène)piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur blanc cassé.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,20 à 2,40 et de 2,90 à 3,90 (ms : 14H) ; 3,95 (mt : 2H) ; 4,03 (s : 3H) ; 6,46 (dt, J = 16 et 7,5 Hz : 1H) ; 6,84 (d, J = 16 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 3H) ; 7,53 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,63 (mt : 1H) ; 7,75 (dd, J = 9,5 et 2 Hz : 1H) ; 7,84 (d, J = 5,5 Hz : 1H) ; 8,31 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,99 (d, J = 5,5 Hz : 1H) ; 10,93 (mf : 1H).

Exemple 43

Acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique, diastérisomère A et acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique, diastérisomère B.

5 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique dissous dans 100 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-éthanol-tétrahydrofurane (65/15/20 en volumes) sont chromatographiés sur une colonne de 35 cm de long et 8 cm de diamètre, conditionnée avec 1,200 kg de silice KROMASIL® (granulométrie 10 µm). L'élution est effectuée à l'aide du même mélange que ci-dessus. Le débit est de 150 cm³ par minute pendant les 30 premières minutes, puis 200 cm³ par minute au-delà. La détection est effectuée en ultra violet 280 nm. Cette opération conduit à l'obtention des deux diastérisomères. Les fractions correspondantes au premier sont concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient un résidu solide que l'on reprend dans l'éther diéthylique, filtre, sèche à l'air à une température voisine de 20°C. On obtient 1,5 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique, diastérisomère A. (α_D²⁰ = -47,1° ± 0,9 dans le dichlorométhane à 0,5 %), sous forme d'un solide de couleur beige. Les fractions correspondant au second diastérisomère sont traitées comme précédemment. On obtient 1,7 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)

éthyl]pipéridine-3-carboxylique, diastéréoisomère B. (α_D^{20} = +98,7° +/-1,6 dans le dichlorométhane à 0,5 %), sous forme d'un solide de couleur beige.

diastéréoisomère A: Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, 8 en ppm) : de 1,10 à 2,05 (mvs : 17H) ; 2,33 (t très large, J = 10 Hz : 1H) ; 2,45 (d large, J = 10 Hz : 1H) ; 2,59 (mf : 1H) ; de 2,60 à 2,80 (mt : 5H) ; 2,90 (d large, J = 10 Hz : 1H) ; 3,06 (d large, J = 10 Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ; 5,22 (d très large, J = 7 Hz : 1H) ; de 5,40 à 5,70 (mf étalé : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,57 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,72 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; de 12,50 à 13,40 (mf très étalé : 1H).

diastéréoisomère B: Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, 8 en ppm) : de 1,10 à 2,00 (mvs : 17H) ; 2,33 (mt : 1H) ; de 2,40 à 2,55 (mt : 1H) ; 2,57 (s large : 1H) ; de 2,60 à 2,80 (mt : 5H) ; 2,82 (mt : 1H) ; 2,99 (mt : 1H) ; 3,92 (s : 3H) ; 5,25 (mt : 1H) ; de 5,40 à 5,70 (mf étalé : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,53 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,94 (d, J = 10 Hz : 1H) ; 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; de 12,40 à 13,50 (mf très étalé : 1H).

L'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique a été préparé à partir de son chlorhydrate selon le procédé suivant.

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

On chauffe 0,4 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 3 cm³ de méthanol additionnés de 0,48 cm³ de soude aqueuse 5N en atmosphère inerte pendant 16 heures. Après concentration de la masse réactionnelle sous pression réduite

(5 kPa) à une température voisine de 40°C, on reprend le résidu obtenu dans 5 cm³ d'acide chlorhydrique 6N, puis 2,5 cm³ de méthanol. La solution brune obtenue est évaporée dans les mêmes conditions que ci-dessus. Le résidu qui en résulte est repris dans 5 cm³ d'éther diisopropylique, filtré, lavé, par 2 fois 3 cm³ du même solvant. Le solide obtenu est séché sous pression réduite (13 Pa) à une température voisine de 60°C. On obtient 0,37 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur brune fondant en se ramollissant au voisinage de 170°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, à une température de 383K, 8 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

de 1,20 à 2,25 et de 2,80 à 3,40 (mvs : 25H) ; 3,28 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 4,00 (s : 3H) ; 5,36 (mt : 1H) ; de 7,50 à 7,65 (mt : 2H) ; 7,70 (mt : 1H) ; 8,13 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 8,81 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

Un mélange agité de 0,54 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, 0,295 g de 2-chloroéthylcyclohexyl sulfure, 0,23 g de carbonate de potassium, 0,27 g d'iodure de potassium dans 9 cm³ d'acétonitrile et 1 cm³ de méthanol est porté à une température voisine de l'ébullition sous atmosphère inerte pendant 20 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 80 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 μ ; diamètre 3,5 cm ; hauteur 35 cm) en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes), et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions 23 à 40 sont réunies puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une laque de couleur brune.

Spectre infra rouge (CCl_4) 3600-3200 cm⁻¹ vOH ; 2932,2854 cm⁻¹ vCH aliphatiques ; 1736 cm⁻¹ v C=O ; 1242 cm⁻¹ v C-O éther

Exemple 44

Acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique, diastéréoisomère A et acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique, diastéréoisomère B.

3 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique dissous dans 100 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (85/8/7 en volumes) sont chromatographiés sur une colonne de 35 cm de long et 8 cm de diamètre,

conditionnée avec 1,200 kg de silice KROMASIL® (granulométrie 10µ). L'éluant est effectuée à l'aide du même mélange que ci-dessus. La détection est effectuée en ultra violet à 280 nm. Cette opération conduit à l'obtention des deux diastéréoisomères. Les fractions correspondant au premier sont concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient un résidu solide que l'on sèche sous pression réduite (23 Pa) à une température voisine de 20°C. On obtient 0,612 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique, diastéréoisomère A. ($\alpha_D^{20} = -67,5^\circ \pm 1,3$ dans le dichlorométhane à 0,5%), sous forme d'une meringue de couleur blanche. Les fractions correspondant au second diastéréoisomère sont traitées comme précédemment. On obtient 0,596 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique, diastéréoisomère B. ($\alpha_D^{20} = +106,0^\circ \pm 1,6$ dans le dichlorométhane à 0,5 %), sous forme d'une meringue de couleur blanche.

15 diastéréoisomère A : Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD)_3SO d_6$, δ en ppm) : de 1,40 à 1,95 (mt : 7H) ; 2,40 (mt : 1H) ; de 2,50 à 2,60 (mt : 1H) ; de 2,60 à 2,80 (mt : 2H) ; 2,90 (mf : 1H) ; 3,63 (s : 2H) ; 3,94 (s : 3H) ; 5,24 (mt : 1H) ; 5,52 (mt : 1H) ; 7,08 (dd, J = 5 et 4 Hz : 1H) ; 7,31 (dd, J = 4 et 1 Hz : 1H) ; 7,35 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,56 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,59 (dd, J = 5 et 1 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

20 diastéréoisomère B : Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD)_3SO d_6$, δ en ppm) : de 1,20 à 1,95 (mt : 7H) ; 2,38 (mt : 1H) ; de 2,50 à 2,75 (mt : 3H) ; 2,71 (mf : 1H) ; 3,58 (s : 2H) ; 3,90 (s : 3H) ; 5,25 (mt : 1H) ; 5,52 (mt : 1H) ; 7,07 (dd, J = 5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,29 (d large, J = 3,5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,53 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,58 (d large, J = 5 Hz : 1H) ; 7,94 (d, J = 10 Hz : 1H) ; 8,70 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Exemple 45

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-chlorothién-2-yl)]piperidine-3-carboxylique

30 Une solution de 0,460 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-chlorothién-2-yl)]piperidine-3-carboxylique de méthyle dans 5 cm³ de dioxanne additionnés de 0,51 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agitée à une température voisine de 60°C pendant 48 heures. Après une addition

supplémentaire de 1 cm³ de soude 5N, le mélange est de nouveau chauffé à une température voisine de 70°C pendant 72 heures. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 45°C, puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 40 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63µ ; diamètre 3 cm ; hauteur de silice 27 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniac à 28% (14/4/0,6 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 7 à 16 sont évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,30 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-chlorothién-2-yl)]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'une meringue de couleur blanche.

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD)_3SO d_6$, δ en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

15 de 1,40 à 3,10 (mts : 16H) ; 3,92 et 3,95 (2 s : 3H en totalité) ; 5,23 (mt : 1H) ; 5,50 (mt : 1H) ; de 7,05 à 7,15 (mt : 2H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,52 et 7,54 (2 d, J = 5 Hz : 1H en totalité) ; 7,94 (mt : 1H) ; 8,70 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-chlorothién-2-yl)]piperidine-3-carboxylique de méthyle

20 Une solution de 1 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique de méthyle dans 40 cm³ d'acétonitrile et 10 cm³ de méthanol est agitée à une température voisine de 20°C, puis additionnée de 1,16 g de carbonate de potassium et 0,5 g d'iode de potassium. A la suspension obtenue, on ajoute 1 g de 2-chloro-5-(2-chloréthylthio)thiophène et 10 cm³ d'acétonitrile. Le mélange est agité pendant 72 heures à une température voisine de 80°C. La masse réactionnelle est versée sur 75 cm³ d'acétate d'éthyle, puis lavée par 3 fois 70 cm³ d'eau. La phase organique est séchée sur

sulfate de sodium, filtrée, évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 40 kPa sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-40µ ; diamètre 3,5 cm ; hauteur silice 31 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 24 à 52 sont réunies et concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,48 g de (3R,4R)-4-

[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-chlorobutén-2-yl)]
pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur brune.

Spectre de masse : (IC) m/z : 535 MH⁺

2-Chloro-5-(2-chloroéthylthio)thiophène

- 5 A une solution de 17,9 g de 2-chloro-5-thiophénethiol dans 30 cm³ de 1-chloro-2-bromométhane refroidi à une température voisine de 5°C, on ajoute sous agitation 28 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N, puis on laisse revenir la température au voisinage de 20°C, tandis que l'agitation est poursuivie pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est dilué par 300 cm³ d'acétate d'éthyle, lavé par 3 fois 150 cm³ d'eau. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée, évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 45°C. On obtient 20,6 g de 2-chloro-5-(2-chloroéthylthio)thiophène, sous forme d'une huile de couleur brune.

Spectre de masse : DCI m/z = 535 MH⁺

- 15 Le 2-chloro-5-thiophénethiol peut être préparé selon E. JONES et M. MOODIE, Tetrahedron, 1965, vol. 21, 1333-1336.

Exemple 46

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-fluoro-3-phénylpropyl]pipéridine-3-carboxylique.

- 20 Un mélange de 0,4 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(R,S)-fluoro-3-phénylpropyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et 0,18 g de monohydrate d'hydroxyde de lithium dans 2 cm³ d'eau et 10 cm³ d'acétone est agité pendant 3 jours à une température voisine de 20°C, puis évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µm ; diamètre 3 cm ; 50 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant d'abord une fraction de 910 cm³. Puis on élue par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 13 cm³. Les fractions 47 à 69 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris par du dichlorométhane, filtré, concentré dans les mêmes conditions que ci-dessus. Le produit obtenu est agité pendant 10 minutes dans 10 cm³ d'éther diisopropylique. Les

cristaux sont filtrés, lavés par 1 fois 5 cm³ d'éther diisopropylique et 3 fois 5 cm³ de pentane. On obtient 0,102 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-fluoro-3-phénylpropyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur grise fondant à 60°C, et correspondant à l'un des diastéréoisomères.

- 5 $\alpha_D^{25} = +37,5 \pm 0,9$ dans le méthanol à 0,5%.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD)₃SO d6, 5 en ppm) : de 1,45 à 3,10 (mt, 16H) ; 3,02 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 4,04 (e : 3H) ; 5,59 (mt, J_{ap} = 48 Hz : 1H) ; 7,32 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,50 (mt : 7H) ; 7,42 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,62 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

- 10 (3R,4R)-4-[3-(6-Méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(RS)-fluoro-3-phénylpropyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

A une solution agitée de 1,18 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(R,S)-hydroxy-3-phénylpropyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 17,7 cm³ de dichlorométhane, on ajoute sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C 0,425 cm³ de diéthylaminosulfure trifluorure. Après 3 heures d'agitation, le

- 15 mélange est versé sur 32 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium. On ajoute 15 cm³ de dichlorométhane, puis on agite le mélange pendant encore 10 minutes. Après décantation, la phase organique est séparée, tandis que la phase aqueuse est extraite par 3 fois 10 cm³ de dichlorométhane. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 3 fois 20 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de sodium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,11 g d'un résidu que l'on purifie par chromatographie sous une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de silice (granulométrie 20-45 µm ; diamètre 2,8 cm ; 45 g silice), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-méthanol (98/2 en volumes), et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 10 à 20 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,6 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(RS)-fluoro-3-phénylpropyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile épaisse de couleur jaune clair.

- 20 25 30 Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) : 2951 ; 1732 ; 1621 ; 1509 ; 1473 ; 1227 ; 1167 ; 1031 et 848 cm⁻¹

Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé par analogie avec la méthode décrite dans l'exemple 1.

Exemple 47

5 Trichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique

A une solution de 0,33 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 6,66 cm³ de méthanol maintenue à une température voisine de 20°C, on ajoute sous agitation et sous atmosphère d'azote 1,33 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N. La solution obtenue est chauffée au voisinage de 60°C pendant 16 heures. La masse réactionnelle est évaporée à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 60°C. Le résidu obtenu est repris dans 3,4 cm³ d'eau distillée, puis additionné de 3,43 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux concentré à 36 %. On obtient une solution de couleur jaune que l'on évapore dans les mêmes conditions que précédemment. Le résidu d'évaporation est repris dans 10 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (80/20 en volumes). L'insoluble qui en résulte est filtré, lavé par 2 fois 2,5 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). Le filtrat est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,40 g de trichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur beige fondant à 155°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, à une température de 383K, δ en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

25 de 1,50 à 2,30 et de 3,15 à 3,65 (mts : 16H) ; 4,00 (s : 3H) ; 5,38 (mt : 1H) ; 7,18 (dd large, J = 8 et 5 Hz : 1H) ; 7,38 (d, J = 8 Hz : 1H) ; de 7,55 à 7,65 (mt : 2H) ; 7,69 (t, J = 8 et 2 Hz : 1H) ; 7,80 (mt : 1H) ; 8,20 (d large, J = 10 Hz : 1H) ; 8,48 (dmt, J = 5 Hz : 1H) ; 8,35 (d large, J = 5 Hz : 1H).

30 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

Une solution agitée de 0,77 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 15 cm³ de méthanol est refroidie à une température voisine de 0°C sous atmosphère inerte. On ajoute 0,063 g de borohydrure de sodium, puis après 15 minutes la température est ramené au voisinage de 20°C pendant 16 heures. Après addition de 5 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, le mélange est agité pendant 10 minutes, puis évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris dans 10 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes), puis filtré. L'insoluble est lavé par 2 fois 5 cm³ du même mélange. Le filtrat est évaporé dans les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient une meringue que l'on purifie par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ ; diamètre 3,5 cm ; hauteur silice 35 cm) en éluant d'abord par un mélange de dichlorométhane-méthanol (96/4 en volumes), et en recueillant des fractions de 35 cm³. Après les 50 premières fractions, on élue par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). Les fractions 61 à 90 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,33 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une laque de couleur beige.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) : 2596 ; 2951 ; 1622 ; 1579 ; 1508 ; 1455 ; 1415 ; 1242 ; 1228 ; 1125 ; 1031 ; 856 et 831 cm⁻¹

(3R,4R)-4-[3-Oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

25 Un mélange de 1,35 g de dichlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-chloroéthyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 20 cm³ d'acétonitrile est agité à une température voisine de 20°C sous atmosphère inerte. On ajoute 1,37 g de carbonate de potassium et 0,456 g d'iode de potassium, puis 0,367 g de 2-mercaptopyridine et 1 cm³ de méthanol. On obtient une suspension rouge que l'on chauffe à une température voisine de 80°C pendant 1 heure 30 minutes. Après refroidissement de la masse réactionnelle à une température voisine de 20°C, l'insoluble est filtré, lavé par de l'acétonitrile. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une

colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 μ ; diamètre 3,5 cm ; hauteur silice 35 cm), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions 19 à 40 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,77 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur rouge.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) : 2952 ; 2809 ; 1733 ; 1692 ; 1620 ; 1580 ; 1455 ; 1415 ; 1243 ; 1125 ; 1029 et 833 cm⁻¹

- 10 Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle est préparé par analogie avec la méthode décrite dans l'exemple 5.

Exemple 48

- 15 Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère A et acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère B.

- 20 1,2 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique est chromatographié sur une colonne de 35 cm de long et 6 cm de diamètre, conditionnée avec 700 g de silice Kromasil®-CN (granulométrie 10 μ). L'élution est effectuée à l'aide d'un mélange de dichlorométhane-éthanol-triéthylamine (98/2/0,1 en volumes) Le débit est de 70 cm³/minute.

- 25 La détection est effectuée en ultra violet à 265 nm. Après plusieurs injections préparatives, on recueille les fractions correspondant au diastéréoisomère A. Celles-ci sont concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,34 g d'un produit que l'on salfite de la façon suivante : 0,3 g de ce produit est repris dans 30 cm³ d'éther, filtré puis dissous dans 25 cm³ d'acétone. La solution obtenue est versée sur 5 cm³ d'éther chlorhydrique 5N. Après concentration du mélange sous pression réduite dans les mêmes conditions que ci-dessus, le résidu obtenu est repris par 20 cm³ d'eau, la solution lyophilisée. On obtient 0,190 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère A, sous forme d'un lyophilisat de couleur orangée. Au cours de la séparation préparative des deux

- diastéréoisomères, les fractions-mélange sont concentrées comme ci-dessus pour un retraitement. Les conditions de séparation sont les suivantes : colonne de 35 cm de long et 6 cm de diamètre, conditionnée avec 700 g de silice Kromasil® (granulométrie 10 μ). L'élution est effectuée à l'aide d'un mélange de dichlorométhane-acétonitrile-méthanol-triéthylamine (60/40/40,1 en volumes) Le débit est de 80 cm³/minute. Après 3 injections préparatives on recueille les fractions correspondant au diastéréoisomère B. Celles-ci sont concentrées dans les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 0,34 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère B, sous forme d'une meringue de couleur jaune. (α_D^{25} = +55,4 +/1,1 dans le dichlorométhane à 0,5 %).

- 15 diastéréoisomère A : Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄ à une température de 373K, 8 en ppm) : de 1,40 à 1,90 et de 2,20 à 2,55 (mts : 10H) ; de 2,95 à 3,35 (mt : 8H) ; 3,99 (s : 3H) ; 5,40 (mt : 1H) ; 7,07 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,27 (d large, J = 3,5 Hz : 1H) ; de 7,55 à 7,65 (mt : 3H) ; 7,85 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 8,17 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,88 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

- 20 diastéréoisomère B : Spectre de R.M.N. ¹H (250 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 8 en ppm) : de 1,20 à 2,80 (mts : 16H) ; 2,88 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,92 (s : 3H) ; 5,27 (mt : 1H) ; 7,04 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,17 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,54 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,60 (dd, J = 5,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,94 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique

- 25 Un mélange de 0,22 g de dichlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle dans 5 cm³ de dioxane, additionné de 0,683 cm³ de soude aqueuse 5N, est agité pendant 20 heures à une température voisine de 60°C. Après évaporation sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 1 cm ; volume de silice 20 cm³) en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniac (12/3/1 en volumes). Les fractions 1 à 3 sont réunies, concentrées dans les conditions de ci-dessus. On obtient un produit

que l'on sèche à l'étuve à poids constant sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,179 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique, sous forme d'une meringue blanche qui est un mélange de deux diastéréoisomères.

5 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD)₃SO d₆, δ en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

de 1,15 à 2,80 (mts : 16H) ; 2,88 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,91 et 3,92 (2s : 3H en totalité) ; 5,26 (mf : 1H) ; 5,53 (mt : 1H) ; 7,04 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,16 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; de 7,54 (mt : 1H) ; 7,60 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

10 Dichlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle

15 A une solution de 0,84 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle dans 12 cm³ de méthanol maintenue à une température voisine de 20°C, on ajoute sous agitation 1 goutte de soude aqueuse 5N, puis 0,17 g de borohydrure de sodium par petites fractions. Le mélange est agité pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. Après addition de 10 cm³ d'eau, on évapore le méthanol sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est extrait par 2 fois 20 cm³ de dichlorométhane, puis les extraits réunis sont lavés par 2 fois 30 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une huile que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45μ ; diamètre 2,5 cm ; volume silice 150 cm³), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes). Les fractions 56 à 115 sont réunies puis concentrées comme ci-dessus. On obtient une huile dont on fait le chlorhydrate de la façon suivante : l'huile est solubilisée dans 20 cm³ d'éther diéthylique, puis versée sur 2 cm³ d'éther chlorhydrique 1N. Le précipité formé est essoré, séché à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,3 g de dichlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₃SO d₆ à une température de 383K, δ en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

de 1,40 à 2,00 et de 2,25 à 2,70 (mts : 10H en totalité) ; de 2,90 à 3,40 (mf : 4H) ; 3,27 (mt : 4H) ; 3,61 et 3,63 (2s : 3H en totalité) ; 4,00 (s : 3H) ; 5,38 (mt : 1H) ; 7,10 (dd, J = 5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,29 (d large, J = 3,5 Hz : 1H) ; de 7,55 à 7,60 (mt : 2H) ; 7,65 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 7,76 (mt : 1H) ; 8,16 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,85 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-Oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle

20 A une solution de 2,8 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle dans 60 cm³ d'acétonitrile on ajoute à une température voisine de 20°C, sous agitation, 1,5 g de 2-(2-chloroéthylthio)thiophène, puis 5,2 g de carbonate de potassium et 2,5 g d'iode de potassium. Le mélange est chauffé pendant 20 heures à une température voisine du reflux, puis refroidi aux environs de 20°C. On ajoute 130 cm³ d'eau et 50 cm³ d'acétate d'éthyle au mélange réactionnel. Après décantation du mélange, la phase organique est lavée par 150 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une huile que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45μ ; diamètre 2,5 cm ; volume silice 100 cm³) en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes). On recueille d'abord une fraction de 30 cm³, puis des fractions d'environ 10 cm³. Les fractions 1 à 4 sont réunies, puis évaporées comme précédemment. On obtient 2,3 g d'une huile brune que l'on soumet une seconde fois à une purification par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45μ ; diamètre 2,5 cm ; volume silice 300 cm³), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³ environ. Les fractions 21 à 30 sont réunies puis concentrées dans les conditions de ci-dessus. On obtient 0,84 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile jaune pâle.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) : 2937 ; 2806 ; 2765 ; 1731 ; 1693 ; 1620 ; 1505 ; 1243 et 849 cm⁻¹

(3R,4R)-4-[3-Oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle

Une solution de 10,8 g d'acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(*tert*-butoxyoxycarbonyl)piperidine-3-acétique dans 460 cm³ de méthanol anhydre additionnés de 4,3 cm³ d'acide sulfurique concentré ($d=1,83$) est chauffée à une température voisine de 65 °C sous agitation pendant 2 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu obtenu est repris par 200 cm³ d'eau, rendu alcalin par addition d'hydrogencarbonate de sodium. Jusqu'à l'obtention d'un pH voisin de 8-9. Le mélange est extrait par 4 fois 200 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est alcalinisée jusqu'à un pH voisin de 11 par addition de la quantité nécessaire de carbonate de sodium. Le mélange est extrait par 2 fois 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 6,84 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur brune.

Spectre infra rouge (CCl₄) : 2935 ; 2812 ; 1738 ; 1692 ; 1620 ; 1504 ; 1242 ; 1032 et 851 cm⁻¹

Acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(*tert*-butoxyoxycarbonyl)piperidine-3-acétique

A une solution de 1,2 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(*tert*-butoxyoxycarbonyl)piperidine-3-acétaldéhyde dans 60 cm³ d'acétone, on ajoute en 1 heure environ, sous agitation et à une température voisine de 25°C, une solution de 0,85 g de permanganate de potassium dans 25 cm³ d'eau et 120 cm³ d'acétone. Le mélange est agité pendant 3 heures à cette même température, puis refroidi à environ 10°C. Une solution de 5 g de sulfite de sodium dans 200 cm³ d'eau est ajoutée au mélange réactionnel, puis le mélange obtenu est filtré sur célite. L'acétone du filtrat est évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu d'évaporation est repris par 200 cm³ d'eau, lavé par 200 cm³ d'éther diéthylique. La phase aqueuse est décanatée, acidifiée par de l'acide citrique à l'état solide à un pH voisin de 3-4, extraite par 200 cm³ d'éther diéthylique. La solution étherée décanatée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, évaporée dans les conditions de ci-dessus. On obtient 0,74 g d'acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(*tert*-butoxyoxycarbonyl)piperidine-3-acétique, sous forme d'un solide jaune.

Spectre infra rouge (KBr) : 2932 ; 2588 ; 1730 ; 1690 ; 1620 ; 1431 ; 1246 ; 1165 et 857 cm⁻¹

5 (3R,4R)-4-[3-Oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(*tert*-butoxyoxycarbonyl)piperidine-3-acétaldéhyde

A une solution de 8,3 cm³ de chlorure d'oxalyle dans 65 cm³ de dichlorométhane refroidie à une température voisine de -60°C, on ajoute lentement, sous agitation et sous atmosphère inerte, un mélange de 13,7 g de diméthylsulfoxyde dans 65 cm³ de dichlorométhane. Après 15 minutes d'agitation du mélange, on ajoute lentement 10 g de (3R,4R)-3-(2-hydroxyéthyl)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(*tert*-butoxyoxycarbonyl)piperidine solubilisés dans 65 cm³ de dichlorométhane. Après 30 minutes d'agitation du mélange, on ajoute finalement, goutte à goutte, 61,7 cm³ de triéthylamine dissous dans 65 cm³ de dichlorométhane. Le mélange est encore agité pendant 3 heures aux environs de -60°C, puis versé sur 400 cm³ d'eau glacée. Après décanatation du mélange, la phase organique est lavée par 400 cm³ d'une solution aqueuse d'acide citrique à 10 % (en masse), puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 9,95 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(*tert*-butoxyoxycarbonyl)piperidine-3-acétaldéhyde, sous forme d'une huile de couleur brune.

Spectre infra rouge (CCl₄) : 2932 ; 2720 ; 1729 ; 1694 ; 1430 ; 1244 ; 1164 et 850 cm⁻¹

(3R,4R)-3-(2-Hydroxyéthyl)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(*tert*-butoxyoxycarbonyl)piperidine

A une solution de 52,6 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(*tert*-butoxyoxycarbonyl)-3-vinylpiperidine dans 500 cm³ de toluène, on ajoute 33,4 cm³ de complexe de triéthylamine borane sous agitation, à une température voisine de 20°C, puis le mélange est chauffé pendant 18 heures à une température voisine de 110°C. Après avoir concentré le mélange réactionnel sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 45°C, le résidu obtenu est repris par 500 cm³ de tétrahydrofurane. La solution qui en résulte est additionnée en 20 minutes environ de 63 cm³ d'eau, puis on ajoute en 1 heure environ et par petites fractions, 47,5 g de

perborate de sodium. Le mélange est agité pendant 4 heures à une température voisine de 20°C, puis on ajoute 300 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. La solution organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée dans les mêmes conditions que ci-dessus. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 9 cm; volume silice 2500 cm³) en éluant d'abord par un mélange de dichlorométhane-méthanol (97,5/2,5 en volumes) et en recueillant des fractions d'1 litre. Les fractions 1 à 17 sont séparées, puis on élue par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) en recueillant des fractions d'1 litre. Les fractions 30 à 35 sont réunies et l'on élue finalement par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes) en recueillant des fractions d'1 litre. Les fractions 36 à 41 sont réunies, tandis que l'ensemble des fractions 30 à 41 est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 20 g de (3R,4R)-3-(2-hydroxyéthyl)-4-[(3-*R,S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pipéridine, sous forme d'une huile.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂): 3612; 2480; 2937; 1680; 1432; 1243; 1163 et 859 cm⁻¹
(3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-vinylpipéridine

A une solution agitée de 126 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine dans 1700 cm³ de dichlorométhane, on ajoute en 20 minutes environ, à une température voisine de 20°C, 162 cm³ de triéthylamine, puis en 2 heures 85 g de di-*tert*-butyl dicarbonate solubilisés dans 300 cm³ de dichlorométhane. Le mélange est agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C, puis on y ajoute 400 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient un résidu huileux que l'on reprend par 1000 cm³ d'acétate d'éthyle et que l'on lave par 2 fois 200 cm³ d'eau, 1 fois par 250 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'acide citrique, 2 fois par 200 cm³ d'eau. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée dans les conditions de ci-dessus. On obtient 148 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-vinylpipéridine, sous forme d'une huile de couleur brune.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂): 2979; 1683; 1431; 1246; 1164 et 853 cm⁻¹

La (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine peut être obtenue par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2 354 771.

Exemple 42

5 Acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère A et acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère B.

On chromatographie 0,7 g d'acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(*R,S*)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique sur une colonne de 35 cm de long et 6 cm de diamètre, conditionnée avec 700 g de silice KROMASIL[®] (granulométrie 10 µ). L'élution est effectuée à l'aide d'un mélange de dichlorométhane-acétonitrile-méthanol-triéthylamine (56/40/4/0,5 en volumes). Le débit est de 70 cm³/min. La détection est effectuée en ultra violet à 265 nm. Plusieurs injections préparatives ont conduit à la séparation des 2 diastéréoisomères. Les fractions correspondant au premier, le diastéréoisomère A, sont concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. La masse cristalline obtenue est séchée à l'éluve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 20°C. On obtient 0,185 g d'acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère A, sous forme d'un solide de couleur blanc cassé. (α_D^{20} = -55,9 +/- 1,2 dans le méthanol à 0,5 %). Les fractions mélange sont concentrées dans les mêmes conditions que ci-dessus pour retraitement. De nouvelles injections sont réalisées pour obtenir le second diastéréoisomère. Trois injections préparatives permettent d'obtenir les fractions correspondant au diastéréoisomère B. Celles-ci sont concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. La masse cristalline obtenue est séchée à l'éluve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 20°C. On obtient 0,200 g d'acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère B, sous forme d'un solide de couleur blanc cassé. (α_D^{20} = +41,0 +/- 1,0 dans le méthanol à 0,5 %).

diastéréoisomère A : Spectre de R.M.N.¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,15 à 1,85 et de 1,95 à 2,20 (2 séries de ms : 11H en totalité); de 2,40 à 2,60 (mt :

3H); 2,65 à 2,80 (mt : 2H); 3,08 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,92 (s : 3H); 5,27 (mt : 1H); 5,52 (mf : 1H); 6,98 (t dédoublé, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); de 7,10 à 7,20 (mt : 2H); de 7,25 à 7,45 (mt : 3H); 7,55 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

5 **diastéréoisomère B**: Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₃SO d₆, 8 en ppm): de 1,30 à 1,90 et de 1,95 à 2,15 (2 séries de mts : 10H en totalité); de 2,40 à 2,60 (mt : 3H); 2,75 (mt : 1H); de 2,95 à 3,15 (mf : 2H); 3,10 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,93 (s : 3H); 5,28 (mt : 1H); 5,53 (d, J = 5 Hz : 1H); 7,00 (t dédoublé, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); de 7,10 à 7,20 (mt : 2H); 7,35 (mt : 1H); de 7,35 à 7,45 (mt : 2H); 7,55 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 7,95 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 8,72 (d, J = 4,5 Hz : 1H); de 11,00 à 12,5 (mf très étalé : 1H).

10 **Acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique**

15 Une solution de 1,3 g de (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 20 cm³ de dioxane, additionnée de 2 cm³ de soude aqueuse 5N, est chauffée sous agitation pendant 20 heures à une température voisine de 60°C. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu obtenu est repris par 30 cm³ d'eau et 5 cm³ de méthanol, acidifié par de l'acide citrique. Les solvants sont évaporés dans les mêmes conditions que précédemment, puis le résidu obtenu est repris par 70 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (80/20 en volumes). Les cristaux d'acide citrique sont filtrés; le filtrat est évaporé comme ci-dessus, et le résidu d'évaporation est repris par 30 cm³ d'éther diéthylique, filtré, séché à l'air. On obtient 1,1 g d'acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique, sous forme d'un solide de couleur crème.

25 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD)₃SO d₆, 8 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

30 de 1,15 à 1,90 - de 2,00 à 2,25 et de 2,35 à 2,90 (mts : 16H en totalité); 3,13 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,92 (s : 3H); 5,27 (mt : 1H); 5,54 (mt : 1H); 7,00 (t dédoublé, J = 8,5 Hz : 1H); de 7,10 à 7,25 (mt : 2H); de 7,30 à 7,50 (mt : 3H); 7,55 (mt : 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H); de 11,50 à 13,50 (mf très étalé : 1H).

Exemple 49A

Dichlorhydrate de (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle

A une solution de 3,2 g de (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 50 cm³ de méthanol, additionnée de 2 gouttes de soude aqueuse 5N et maintenue à une température voisine de 20°C, on ajoute sous agitation et par petites fractions 0,28 g de borohydrure de sodium. Le mélange est agité pendant 4 heures à une température voisine de 20°C. Après addition de 30 cm³ d'eau, le mélange est extrait par 2 fois 30 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par 60 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45μ; diamètre 4 cm; volume silice 520 cm³), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (99/1) et en recueillant des fractions d'environ 60 cm³. Les fractions 40 à 72 sont réunies puis évaporées comme dans les conditions précédentes. On obtient 1,7 g d'une huile dont on fait le chlorhydrate de la façon suivante : une solution de 0,30 g d'huile dans 5 cm³ d'éther diéthylique est versée sur 5 cm³ d'éther chlorhydrique 5N. Le gel obtenu est dilué par 10 cm³ d'éther, agité pendant 15 minutes à une température voisine de 20°C, puis évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est solubilisé dans 30 cm³ d'eau, puis lyophilisé. On obtient 0,26 g de dichlorhydrate de (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'un lyophilisat de couleur crème.

25 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₃SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄ à une température de 373K, 8 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

de 1,45 à 2,00 et de 2,25 à 2,60 (mts : 10H en totalité); de 3,05 à 3,45 (mts : 8H); 3,60 et 3,63 (2s : 3H en totalité); 3,97 et 3,98 (2s : 3H en totalité); 5,39 (mt : 1H); 7,03 (mt : 1H); 7,23 (mt : 2H); 7,37 (mt : 1H); de 7,50 à 7,65 (mt : 2H); 7,80 (mt : 1H); 8,12 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 8,84 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-1-[2-(3-Fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle

A une solution de 4 g de 1-[(2-chloroéthyl)thio]-3-fluorobenzène dans 50 cm³ d'acétonitrile, on ajoute goutte à goutte, sous agitation et à une température voisine de 20°C, 2,26 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle préalablement solubilisés dans 50 cm³ d'acétonitrile, puis 6,91 g de carbonate de potassium et 2 g d'iode de potassium. Le mélange est chauffé pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après une addition supplémentaire de 0,3 g d'iode de potassium et un chauffage complémentaire à une température voisine de 70°C pendant 4 heures, la masse réactionnelle est refroidie aux environs de 20°C, additionnée de 200 cm³ d'eau, extraite par 2 fois 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont lavés par 300 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µm ; diamètre 5,2 cm ; volume silice 950 cm³) en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes), et en recueillant des fractions d'environ 60 cm³. Les fractions 24 à 36, sont réunies, concentrées dans les conditions de ci-dessus. On obtient 3,3 g de (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) : 2936 ; 2806 ; 1731 ; 1692 ; 1620 ; 1505 ; 1474 ; 1243 ; 881 et 853 cm⁻¹

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle a été obtenu dans l'exemple 48.

Exemple 50

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique

Un mélange de 0,89 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 9 cm³ de dioxane additionnés de 1,41 cm³ de soude aqueuse 5N est agité pendant 18 heures à une température voisine de 60°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie

20-45 µm ; diamètre 3,3 cm ; masse 56 g) en éluant d'abord par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes). On recueille d'abord une fraction de 100 cm³, puis des fractions de 16 cm³. Les fractions 1 à 36 sont séparées. On élude ensuite par un mélange de dichlorométhane-méthanol (75/25 en volumes). On effectue une première fraction de 200 cm³, une seconde de 150 cm³, puis une troisième de 100 cm³. Ces deux dernières sont réunies, concentrées comme ci-dessus. Le résidu obtenu est repris dans le dichlorométhane, filtré. Le filtrat est évaporé comme précédemment, puis le nouveau résidu obtenu est trituré dans 25 cm³ d'un mélange d'éther diisopropylque-pentane (50/50 en volumes). Le produit, qui cristallise est filtré, lavé par 2 fois 10 cm³ du même mélange, puis 3 fois 10 cm³ de pentane. On obtient 0,53 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur crème fondant à 106°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 8 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

de 1,40 à 1,95 (mt : 7H) ; de 2,30 à 3,00 (mt : 5H) ; 3,57 et 3,59 (2s : 2H en totalité) ; 3,90 et 3,93 (2s : 3H en totalité) ; 5,23 (mt : 1H) ; 5,55 (mf : 1H) ; 7,22 (mt : 2H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 3H) ; 7,56 (mt : 1H) ; 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; de 12,10 à 12,80 (mf étalé : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

A un mélange de 0,95 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 9,5 cm³ de triéthylamine, agité à une température voisine de 20°C sous atmosphère inerte, on ajoute 0,138 g de tétrakis triphénylphosphine palladium, 0,046 g d'iode cuivreux et 0,42 cm³ de 1-bromo-3,5-difluorobenzène. Le mélange est chauffé à une température voisine de 80°C pendant 3 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est repris par 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 30 cm³ d'eau, agité pendant 5 minutes. La phase organique est décantée tandis que la couche aqueuse est extraite par 2 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 3 fois 30 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de sodium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de

silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 2,3 cm ; 40 g) en éluant par de l'acétate d'éthyle pur. On recueille d'abord 2 fractions de 100 cm³, puis on effectue des fractions de 20 cm³. Les fractions 8 à 40 sont réunies, évaporées dans les conditions de ci-dessus. On obtient 0,967 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une meringue de couleur orangée.

Spectre infra-rouge (KBr) : 3424 ; 2948 ; 1734 ; 1618 ; 1586 ; 1432 ; 1242 ; 1122 ; 1028 ; 990 ; 856 et 373 cm⁻¹.

Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 32.

Exemple 51

Acide. (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique

Un mélange de 0,874 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 8,8 cm³ de dioxane additionnés de 1,37 cm³ de soude aqueuse 5N est agité pendant 17 heures à une température voisine de 60°C. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une huile que l'on purifie par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 3 cm ; 25 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (85/15 en volumes), en recueillant d'abord une fraction de 100 cm³, puis des fractions de 50 cm³. Les fractions 3 et 4 sont réunies, concentrées comme ci-dessus. Le résidu d'évaporation est repris par du dichlorométhane, filtré.

Le filtrat est concentré comme dans les conditions précédentes, puis le produit obtenu est repris sous agitation par 40 cm³ d'un mélange de pentane-éther diisopropylique (50/50 en volumes) pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. Les cristaux obtenus sont essorés, lavés par 2 fois 10 cm³ du même mélange, que ci-dessus, puis 3 fois 20 cm³ de pentane. On obtient 0,392 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 109°C, mélange de deux diastéréoisomères.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD)₃SO d₆, δ en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

de 1,40 à 2,00 (mis : 7H) ; de 2,30 à 3,00 (mt : 5H) ; 3,64 et 3,65 (2s : 2H en totalité) ; 3,90 et 3,92 (2s : 3H en totalité) ; 5,26 (mf : 1H) ; 5,56 (mf : 1H) ; de 7,25 à 7,50 (mt : 5H) ; 7,56 (mt : 1H) ; 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; de 12,40 à 12,70 (mf : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

Un mélange de 1,1 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle, 11 cm³ de triéthylamine, 0,16 cm³ de tétrakis triphénylphosphine palladium, 0,053 g d'iodure cuivreux et de 0,47 cm³ de 1-bromo-2,5-difluorobenzène est agité pendant 3 heures 15 minutes sous atmosphère inerte à une température voisine de 80°C. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 30 cm³ d'eau, sous agitation. La phase organique est séparée tandis que la phase aqueuse est extraite par 2 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 3 fois 25 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de sodium, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient un produit que l'on purifie par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 3,3 cm ; 50 g), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant d'abord une fraction de 300 cm³, puis des fractions de 32 cm³. Les fractions 7 à 22 sont réunies, puis concentrées dans les conditions de ci-dessus. On obtient 0,91 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une meringue de couleur blanc cassé.

Spectre infra rouge (CCl₄) : 3614 ; 2950 ; 1738 ; 1622 ; 1497 ; 1249 ; 1163 ; 1033 et 873 cm⁻¹.

Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle a été préparé dans l'exemple 43.

Exemple 52

Acide (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère A et acide (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère B.

5 1,3 g d'acide (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique est chromatographié sur une colonne de 33 cm de long et 6 cm de diamètre, conditionnée avec 700 g de silice KROMASIL® (granulométrie 10µ). L'élution est effectuée à l'aide d'un mélange de dichlorométhane-acétonitrile-méthanol-triéthylamine (56/40/4/0,5 en volumes). Le débit est de 70 cm³/min. La détection est effectuée en ultra violet à 265 nm. Deux injections préparatives ont conduit à la séparation des 2 diastéréoisomères. Les fractions correspondant au premier, le diastéréoisomère A, sont concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation obtenu est séché à l'étuve, sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 20°C. On obtient 0,310 g d'acide (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère A, sous forme d'une meringue de couleur beige. ($\alpha_D^{20} = -43,6 \pm 1,0$ dans le dichlorométhane à 0,5 %). Les fractions correspondant au second, le diastéréoisomère B, sont concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation obtenu est séché à l'étuve, sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 20°C. On obtient 0,260 g d'acide (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère B, sous forme d'une meringue de couleur beige. ($\alpha_D^{20} = +55,4 \pm 1,1$ dans le dichlorométhane à 0,5 %)

25 diastéréoisomère A : Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, 6 en ppm) : de 1,10 à 2,20 et de 2,30 à 2,80 (2 séries de pics : 29H en totalité) : 3,93 (s : 3H) ; 5,28 (dd large, J = 7,5 et 3 Hz : 1H) ; de 5,30 à 5,70 (mf étalé : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,56 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,94 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,72 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

30 diastéréoisomère B : Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, 6 en ppm) : de 1,10 à 2,10 et de 2,30 à 2,80 (2 séries de pics : 29H en totalité) : 3,92 (s : 3H) ; 5,27 (dd large, J = 7,5 et 3 Hz : 1H) ; de 5,30 à 5,75 (mf étalé : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,54 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,94 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Acide (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique

A une solution de 1,9 g de (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle dans 35 cm³ de dioxanne, on ajoute sous agitation à une température voisine de 20°C, 2,96 cm³ de soude aqueuse 5N. La solution est chauffée pendant 16 heures à une température voisine de 60°C. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C, puis le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'acétone, évaporé à nouveau comme ci-dessus. Après avoir repris le résidu obtenu par 50 cm³ d'éther diéthylique et concentré comme dans les conditions précédentes, le solide jaune obtenu est additionné de 20 cm³ d'eau, acidifié par la quantité suffisante d'acide citrique pour obtenir un pH voisin de 4-5. Le mélange est extrait par 50 cm³ de dichlorométhane. L'extrait organique est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu d'évaporation est repris par 2 fois 100 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes), l'insoluble étant filtré après chaque reprise. Les filtres réunis sont concentrés comme ci-dessus, puis le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'éther diéthylique, évaporé comme dans les conditions précédentes. Les cristaux obtenus sont repris dans 50 cm³ d'éther diéthylique, filtrés, lavés par 2 fois 50 cm³ d'éther. Le produit est enfin séché sous pression réduite, d'abord sous 5 kPa, puis à l'étuve sous 10 Pa, à une température voisine de 60°C. On obtient 1,9 g d'acide (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique, sous forme d'un solide de couleur jaune.

25 Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, 6 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

de 1,00 à 2,95 (mts : 29H) ; 3,92 (s : 3H) ; 5,27 (mt : 1H) ; 5,54 (mf : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,55 (mt : 1H) ; 7,95 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,72 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; de 10,80 à 11,90 (mf très étalé : 1H).

Exemple 52A

30 Dichlorhydrate du (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle

A une solution de 3,5 g de (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle dans 50 cm³ de méthanol additionnés d'1 goutte de soude 5N, refroidie à une température voisine de 15°C, on ajoute par petites fractions, en 1 heure environ, sous agitation et sous atmosphère inerte, 0,42 g de borohydrure de sodium. Le mélange est agité pendant 2 heures à cette température, puis refroidi aux environs de 10°C. On ajoute alors goutte à goutte 10 cm³ d'eau. Le mélange est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 45°C. Après addition de 100 cm³ d'eau au résidu obtenu, on extrait le mélange par 2 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont séchés sur sulfate de sodium, filtrés, concentrés comme ci-dessus. On obtient une huile que l'on purifie par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ ; diamètre 3 cm ; hauteur 35 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle, et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 19 à 42 sont réunies, concentrées comme dans les conditions précédentes. On obtient 2,44 g d'un produit dont on fait le chlorhydrate de la façon suivante : On solubilise 0,5 g de produit dans 10 cm³ d'éther diéthylique, puis on verse la solution dans 5 cm³ d'éther chlorhydrique 1N. On ajoute 10 cm³ d'éther, puis on laisse agiter le mélange pendant 1 heure à une température voisine de 20°C. Le mélange est filtré, le gâteau lavé par 2 fois 10 cm³ d'éther diéthylique, séché sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 20°C, puis à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 60°C. On obtient 0,46 g de dichlorhydrate du (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'un solide de couleur rose pâle, fondant à 80°C en se ramollissant.

25 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ à une température de 383K, 5 cm ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

de 1,20 à 2,05 et de 2,30 à 2,65 (mis : 20H en totalité) ; 2,82 (mt : 1H) ; de 2,85 à 3,50 (mf étalé : 4H) ; 2,96 (mt : 2H) ; 3,19 (mt : 2H) ; 3,62 et 3,63 (2s : 3H en totalité) ; 4,00 (s : 3H) ; 5,37 (mt : 1H) ; de 7,50 à 7,65 (mt : 2H) ; 7,73 (mf : 1H) ; 8,15 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 8,83 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

30 (3R,4R)-1-[2-(Cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle

A une solution de 3,9 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle dans 50 cm³ d'acétonitrile, on ajoute sous agitation à une température voisine de 20°C, et sous atmosphère inerte, 2,06 g de 2-chloréthylcyclohexyl sulfure, 50 cm³ d'acétonitrile, puis 1,78 g d'iode de potassium et 7,25 g de carbonate de potassium. Le mélange est chauffé pendant 18 heures à une température voisine de 80°C. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange est additionné de 100 cm³ d'eau et 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée tandis que la phase aqueuse est traitée par 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de sodium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 45°C. On obtient une huile que l'on purifie par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ ; diamètre 3,5 cm ; hauteur 46 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 18 à 37 sont réunies, concentrées comme ci-dessus. On obtient un produit que l'on purifie une seconde fois par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ ; diamètre 3,5 cm ; hauteur 46 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 18 à 37 sont réunies, concentrées comme ci-dessus. On obtient un produit que l'on purifie une seconde fois par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ ; diamètre 4 cm ; hauteur 40 cm) en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-cyclohexane (7/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 24 à 54 sont réunies puis concentrées dans les mêmes conditions que précédemment. On obtient 3,7 g de (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur brune.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) : 2933 ; 2855 ; 1732 ; 1693 ; 1620 ; 105 ; 1244 ; 1029 et 853 cm⁻¹

25 Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle a été obtenu dans l'exemple 48.

Exemple 53

30 Acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère A et acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère B.

1,2 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique est chromatographié sur une colonne

de 35 cm de long et 6 cm de diamètre, conditionnée avec 700 g de silice KROMASIL® (granulométrie 10 μ). L'éluion est effectuée à l'aide d'un mélange de dichlorométhane-acétonitrile-méthanol-triéthylamine (70/15/15/0,05 en volumes). Le débit est de 90 cm³/mn. La détection est effectuée en ultra violet à 265 nm. Deux injections préparatives ont conduit à la séparation des 2 diastéréoisomères. Les fractions correspondant au premier, le diastéréoisomère A, sont concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. La masse cristalline obtenue est séchée à l'évape sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 20°C. On obtient 0,408 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère A, sous forme d'un solide de couleur jaune. (α_D^{20} = -62,9 ± 1,3 dans le méthanol à 0,5 %). Les fractions correspondant au second, le diastéréoisomère B, sont concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. La masse cristalline obtenue est séchée à l'évape sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 20°C. On obtient 0,976 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère B, sous forme d'un solide de couleur jaune. (α_D^{20} = +46,9 ± 1,1 dans le méthanol à 0,5 %).

diastéréoisomère A. Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d4, 8 en ppm) : de 1,20 à 2,00 et de 2,05 à 2,50 (2 séries de ms : 12H en totalité) ; de 2,60 à 2,85 (mt : 2H) ; 3,55 (AB limite, J = 17 Hz : 2H) ; 3,90 (s : 3H) ; 5,27 (dd, J = 8 et 3 Hz : 1H) ; 7,04 (mt : 1H) ; 7,26 (d large, J = 4 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,52 (d, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,56 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,93 (d, J = 10 Hz : 1H) ; 8,70 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

diastéréoisomère B. Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d4, 8 en ppm) : de 1,20 à 1,90 et de 2,00 à 2,45 (2 séries de ms : 12H en totalité) ; de 2,60 à 2,85 (mt : 2H) ; 3,50 (AB, J = 17 Hz : 2H) ; 3,91 (s : 3H) ; 5,27 (dd, J = 8 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,05 (dd, J = 5,5 et 4 Hz : 1H) ; 7,26 (d large, J = 4 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; de 7,50 à 7,60 (mt : 2H) ; 7,95 (d, J = 10 Hz : 1H) ; 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique

Une solution de 3 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétate de méthyle dans 50 cm³ de dioxane, additionnée de 5 cm³ de soude aqueuse 5N, est chauffée pendant 17 heures à une température voisine de 60°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu est repris par 100 cm³ de dichlorométhane et 5 cm³ d'eau. Le mélange est acidifié par la quantité suffisante d'acide citrique pour obtenir un pH voisin de 4-5, puis séché sur sulfate de magnésium, filtré, concentré comme ci-dessus. L'eau résiduelle est entraînée par azéotropie dans le chloroforme. Après concentration comme précédemment, le résidu obtenu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 3,5 cm ; volume de silice 200 cm³), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniac à 28% (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions d'environ 60 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 40 cm³ d'éther diéthylique, essoré, lavé par 2 fois 5 cm³ d'éther, séché sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 20°C, puis à l'évape sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,9 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétique, sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, 8 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

de 1,20 à 2,45 (ms : 12H) ; de 2,60 à 2,85 (mt : 2H) ; 3,48 (mt : 2H) ; 3,92 (s : 3H) ; 5,28 (mt : 1H) ; 7,06 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,27 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; de 7,50 à 7,60 (mt : 2H) ; 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Exemple 53A

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétate de méthyle

A une solution de 4,0 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétate de méthyle dans 65 cm³ de méthanol, additionnée d'une goutte de soude aqueuse 5N, on ajoute en 40 minutes environ, à

une température inférieure à 30°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 0,317 g de borohydrure de sodium. Après 3 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange est additionné de 100 cm³ d'eau, puis extrait par 4 fois 50 cm³ de dichlorométhane. Les extraits sont lavés par 3 fois 50 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de

5 magnésium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une huile que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µm : diamètre 3,2 cm ; volume de silice 300 cm³), en éluant par l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions d'environ 100 cm³. On réunit les fractions correspondant au produit attendu. Celles-ci sont concentrées comme ci-dessus. On obtient 3,5 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CCl₄) : 2939; 1739; 1622; 1509; 1434; 1241; 850 et 696 cm⁻¹.

On a préparé le chlorhydrate de la façon suivante : Une solution de 0,5 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétate de méthyle dans 20 cm³ de dichlorométhane est ajoutée sous

15 agitation à 30 cm³ d'éther diéthylique additionnés de 4 cm³ d'éther chlorhydrique 1N. Au bout de 2 heures, le solide blanc formé est filtré, lavé par 2 fois 5 cm³ d'éther diéthylique, séché sous pression partielle (5 kPa), puis à poids constant, à l'étuve, sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,35 g de chlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'un solide blanc.

25 Spectre infra rouge (KBr) : 3278 ; 2932 ; 2524 ; 1730 ; 1619 ; 1601 ; 1427 ; 1248 ; 1021 ; 849 et 714 cm⁻¹

(3R,4R)-4-[3-Oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétate de méthyle

30 A une solution de 4,3 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-acétate de méthyle dans 100 cm³ d'acétonitrile, on ajoute sous agitation à une température voisine de 20°C et sous atmosphère inerte, 0,263 g de triphénylphosphine, puis 0,85 g de tétrakis triphénylphosphine palladium, 0,4 g d'iodure cuivreux, 1,75 cm³ de 2-iodothiophène. On agite pendant 10 minutes le mélange, puis on ajoute 2,95 cm³ de triéthylamine. Après 48 heures d'agitation à une

température voisine de 20°C, le mélange est filtré sur célite, l'insoluble lavé par 2 fois 50 cm³ d'acétonitrile. Le filtrat est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µm ; diamètre 4,5 cm ; volume de silice 500 cm³), en éluant par de l'acétate d'éthyle pur et en recueillant des fractions d'environ 60 cm³. On réunit les fractions correspondant au produit attendu. Celles-ci sont concentrées dans les conditions de ci-dessus. On obtient 4 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CCl₄) : 2935 ; 1740 ; 1692 ; 1620 ; 1431 ; 1242 ; 1032 ; 849 et 698 cm⁻¹

(3R,4R)-4-[3-Oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-acétate de méthyle

25 A une solution de 5 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle dans 60 cm³ de diméthylformamide, on ajoute sous agitation à une température voisine de 20°C et sous atmosphère inerte, 4,8 cm³ de triéthylamine. Après 15 minutes d'agitation à cette température, on ajoute en 15 minutes environ 1,5 cm³ de bromure de propargyle, puis au bout de 15 minutes le mélange est chauffé à une température voisine de 45°C pendant 4 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est versé sur environ 700 cm³ d'eau, puis le mélange est extrait par 4 fois 80 cm³ d'éther diéthylique. Les extraits réunis sont lavés par 3 fois 80 cm³ d'eau, séchés, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µm ; diamètre 4 cm ; volume de silice 500 cm³), en éluant par de l'acétate d'éthyle pur et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 9 à 20 sont réunies puis concentrées comme dans les conditions précédentes. On obtient 4,3 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CCl₄) : 3311 ; 2936 ; 1739 ; 1692 ; 1620 ; 1431 ; 1242 ; 1032 ; 849 ; 654 et 627 cm⁻¹

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle a été préparé dans l'exemple 48.

Exemple 54

Acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère A et dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère B.

En opérant comme décrit dans l'exemple 52, les deux diastéréoisomères de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-acétique ont été séparés. On isole ainsi l'acide

(3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère B, sous forme d'un

solide de couleur blanche dont on fait le dichlorhydrate. ($\alpha_D^{20} = -89,6 \pm 1,6$ dans le méthanol à 0,5 %), et l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère A, sous

forme d'une huile épaisse de couleur jaune. ($\alpha_D^{20} = +57,4 \pm 0,9$ dans le méthanol à 0,5%).

diastéréoisomère A. Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,15 à 2,10 et de 2,25 à 2,60 (ms : 24H en totalité) ; 2,70 (mt : 2H) ; 3,11 (mt : 1H) ; 3,92 (s : 3H) ; 5,26 (dd, $J = 8$ et 4 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,54 (d, $J = 4,5$ Hz : 1H) ; 7,94 (d, $J = 10$ Hz : 1H) ; 8,71 (d, $J = 4,5$ Hz : 1H).

diastéréoisomère B. Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,30 à 2,10 - de 2,15 à 2,40 et de 2,65 à 3,50 (ms : 27H en totalité) ; 4,00 et 4,01 (2s : 3H en totalité) ; 5,50 (mt : 1H) ; 7,54 et 7,58 (2d, $J = 2,5$ Hz : 1H en totalité) ; 7,71 (d très large, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,96 (mt : 1H) ; 8,23 (d très large, $J = 9$ Hz : 1H) ; 9,00 (d très large, $J = 4,5$ Hz : 1H) ; de 9,70 à 9,85 et de 10,15 à 10,35 (2mfs : 1H en totalité).

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-acétique

30 Une solution de 1,6 g de dichlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-acétate

méthyle dans 30 cm³ de dioxanne, additionnée de 2,6 cm³ de soude aqueuse 5N, est agitée pendant 6 heures à une température voisine de 65°C. Après concentration sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C du mélange réactionnel, on obtient un résidu que l'on reprend par 2 fois 30 cm³ de chloroforme et que l'on

concentre comme dans les conditions précédentes. Le résidu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 3 cm ; volume de silice 100 cm³), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque à 28 % (12/3/0,5 en volumes), et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont

réunies et concentrées comme ci-dessus. On obtient 1,5 g d'une laque incolore que l'on reprend par 20 cm³ d'éther diéthylique, essore et lave par 2 fois 10 cm³ d'éther diéthylique. Le produit est séché sous pression partielle (5 kPa), puis à poids constant, à l'épreuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 40°C.

On obtient 1,35 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-acétique, sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

de 1,00 à 2,20 et de 2,25 à 2,80 (ms : 25H en totalité) ; 3,10 (mt : 2H) ; 3,92 (s large : 3H) ; 5,26 (mf : 1H) ; de 7,20 à 7,60 (mt : 3H) ; 7,93 (d large, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,71 (mt : 1H).

Exemple 54A

Dichlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle

25 A un mélange de 2,5 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle dans 40 cm³ de méthanol additionnés d'une goutte de soude aqueuse 5N, on ajoute par petites fractions, en

30 minutes environ, à une température inférieure à 30°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 0,227 g de borohydrure de sodium. Après 3 heures d'agitation du mélange réactionnel à une température voisine de 20°C, on ajoute 100 cm³ d'eau, puis l'on extrait par 4 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont lavés par 3 fois 50 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile résiduelle

obtenue est purifiée par chromatographie à pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 3,2 cm ; volume de silice 100 cm³), en éluant par de l'acétate d'éthyle pur et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies, puis concentrées comme ci-dessus. On obtient 2,1 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune pâle. Le chlorhydrate a été préparé de la façon suivante :

On obtient 0,5 g de l'huile obtenue ci-dessus, solubilisée dans 15 cm³ de dichlorométhane, est versée sous agitation dans 4 cm³ d'éther diéthylique chlorhydrique 1N. Un produit précipite, puis cristallise par addition de 25 cm³ d'éther diéthylique. Le solide est filtré, lavé par 2 fois 10 cm³ d'éther, séché sous vide potassique (5 kPa), puis à poids constant, à l'aveugle, sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,35 g de dichlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'un solide de couleur blanc cassé.

Spectre infra rouge (KBr) : 3355 ; 2950 ; 2560 ; 2051 ; 1982 ; 1731 ; 1619 ; 1601 ; 1428 ; 1248 ; 1206 ; 1020 ; 849 et 714 cm⁻¹.

(3R,4R)-4-[3-Oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle

Un mélange de 4,9 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle, 2,9 g de (2-chloroéthyl)cyclopentyl sulfure, 9 g de carbonate de potassium et 2,7 g d'iodure de potassium dans 130 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 17 heures à une température voisine de 65°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 150 cm³ d'eau, extrait par 3 fois 60 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 2 fois 50 cm³, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une huile que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 4 cm ; volume de silice 300 cm³), en éluant par de l'acétate d'éthyle pur et en recueillant des fractions de 70 cm³ environ. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies, puis concentrées dans les conditions de ci-dessus. On obtient 2,6 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-

4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CCl₄) : 2952 ; 2802 ; 1738 ; 1692 ; 1620 ; 1504 ; 1242 ; 1165 ; 1032 et 850 cm⁻¹.

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétate de méthyle a été obtenu dans l'exemple 48.

Le 2-chloroéthylcyclopentyl sulfure peut être préparé par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2 395 260.

Exemple 55

10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(6-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique

Une solution de 0,531 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 5,3 cm³ de dioxane additionnés de 0,84 cm³ de soude aqueuse 5N est agitée pendant 15 heures à une température voisine de 60°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 3 cm ; 20 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes) et en recueillant d'abord une fraction de 100 cm³, puis des fractions de 25 cm³. Les fractions 1 à 12 sont réunies, puis concentrées comme précédemment. On obtient une meringue que l'on reprend sous agitation dans 15 cm³ d'éther diisopropylique pendant 15 minutes. Après addition de 15 cm³ de pentane et une agitation supplémentaire de 10 minutes, le produit cristallisé formé est filtré, lavé par 2 fois 10 cm³ d'un mélange éther diisopropylique-pentane (50/50 en volumes), puis 3 fois 20 cm³ de pentane, séché à l'air. On obtient 0,293 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur crème fondant à 107°C.

30 Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm). On observe un mélange de deux diastérisomères :

de 1,40 à 1,95 et de 2,30 à 3,00 (mts : 12H en totalité) ; 3,67 et 3,68 (2s : 2H en totalité) ; 3,88 et 3,92 (2s : 3H en totalité) ; 5,24 (mt : 1H) ; 5,55 (mf : 1H) ; 7,22 (mt : 2H) ; de 7,30 à 7,60 (mt : 4H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (mt : 1H) ; de 12,20 à 12,80 (mf éalé : 1H).

5 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)prop-2-yny]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

Un mélange de 1,07 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-yny)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 10 cm³ de triéthylamine est agité pendant 5 minutes sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C. On ajoute 0,156 g de tétrakis triphénylphosphine palladium, 0,051 g d'iode cuivreux et 0,78 g de 1-bromo-2,6-difluorobenzène. Le mélange est agité pendant 3 heures 30 minutes à une température voisine de 80°C. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 30 cm³ d'eau. Après 10 minutes d'agitation, le mélange est décanté. Après séparation de la phase organique, la couche aqueuse est extraite par 2 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 3 fois 30 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de sodium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µm ; diamètre 3 cm ; 50 g), en éluant par de l'acétate d'éthyle pur et en recueillant d'abord une fraction de 300 cm³, puis des fractions de 38 cm³. Les fractions 6 à 16 sont réunies, concentrées comme ci-dessus. On obtient 0,55 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)prop-2-yny]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une meringue de couleur jaune pâle.

Spectre infra rouge (CCl₄) : 3615 ; 2950 ; 1738 ; 1622 ; 1470 ; 1241 ; 1007 ; 854 et 719 cm⁻¹.

Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-yny)pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 32.

Exemple 56

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)prop-2-yny]pipéridine-3-acétique

A une solution de 0,525 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)prop-2-yny]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 5 cm³ de dioxane, on introduit sous agitation, à une température voisine de 20°C, 0,83 cm³ de soude aqueuse 5N, puis le mélange est chauffé pendant 3 heures à une température voisine de 60°C. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange est agité pendant 3 jours, puis concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 15 cm³ d'eau, puis la solution est extraite par 5 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est amenée à pH voisin de 5-6 par addition de 4,1 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 1N, puis extraite d'abord par 30 cm³ de dichlorométhane, puis 10 cm³ du même solvant. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 2 fois 5 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris dans de l'éther diéthylique, puis concentré dans les mêmes conditions que précédemment jusqu'à obtention d'un poids constant. On obtient 0,45 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)prop-2-yny]pipéridine-3-acétique, sous forme d'un solide de couleur beige clair.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : de 1,20 à 1,80 (mt : 7H) ; de 2,10 à 2,35 (mt : 4H) ; 2,43 (dd, J = 16,5 et 10,5 Hz : 1H) ; 2,75 (mt : 2H) ; 3,05 (mt : 2H) ; 3,47 (s : 2H) ; 3,93 (s : 3H) ; 7,18 (mt : 2H) ; de 7,25 à 7,35 (mt : 1H) ; 7,33 (d, J = 4 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,62 (d, J = 4 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(6-Méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)prop-2-yny]pipéridine-3-acétate de méthyle

A un mélange agité de 0,77 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-yny)pipéridine-3-acétate de méthyle dans 7,7 cm³ de triéthylamine, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère inerte, 0,35 cm³ de 1-bromo-3,5-difluorobenzène, puis 0,112 g de tétrakis triphénylphosphine palladium et 0,037 g d'iode cuivreux. La suspension obtenue est chauffée à une température voisine de 80°C pendant 3 heures, puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une

température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'acétate d'éthyle et 20 cm³ d'eau. Après agitation du mélange pendant 15 minutes, l'insoluble persistant est filtré sur charcel, puis le filtrat est décanté : la phase organique est séparée, puis lavée par 3 fois 3 cm³ d'eau, une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm ; diamètre 3 cm ; 45 g) en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (97/3 en volumes). On recueille les fractions contenant le produit attendu. Celles-ci sont concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,345 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune pâle.

Spectre de masse (EI) m/z=506 M⁺

Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-acétate de méthyle a été préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 39.

Exemple 57

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique.

A une solution de 0,42 g de (3R,4R)-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 5,5 cm³ de méthanol, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de 20°C, 1,6 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N. Le mélange est chauffé pendant 16 heures à une température voisine de 60°C. La solution obtenue est évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis au résidu obtenu on ajoute 5 cm³ d'eau distillée et 2,66 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 6N. Le mélange est alors chauffé au voisinage de 60°C jusqu'à l'obtention d'une solution homogène que l'on évapore ensuite dans les conditions de ci-dessus. Le résidu obtenu est trituré dans 10 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes), puis l'insoluble résultant est filtré, lavé par 2 fois 2,5 cm³ de ce même mélange. Le filtrat est concentré dans les mêmes conditions que précédemment. On obtient 0,465 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]

piperidine-3-carboxylique, sous forme d'une meringue de couleur jaune fondant à 160°C en se décomposant.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 8 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

de 1,35 à 2,35 et de 2,60 à 4,00 (mts : 16H en totalité) ; 4,01 et 4,02 (2s : 3H en totalité) ; de 5,45 à 5,65 (mt : 1H) ; 7,10 (mt : 1H) ; 7,21 (mt : 2H) ; de 7,50 à 7,70 (mt : 1H) ; 7,76 (mt : 1H) ; 8,00 (mt : 1H) ; 8,33 (mt : 1H) ; 9,04 (d, J = 5,5 Hz : 1H) ; de 11,10 à 11,55 (2mfs : 1H en totalité).

(3R,4R)-1-[2-(3,5-Difluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

A une solution de 0,717 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 15 cm³ d'acétonitrile et 1 cm³ de méthanol, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de 20°C, 0,332 g de carbonate de potassium puis 0,4 g d'iode de potassium et enfin 0,675 g de 1-[2-(2-bromoéthyl)thio]-3,5-difluorobenzène préalablement solubilisé dans 5 cm³ d'acétonitrile. Le mélange est chauffé pendant 3 heures à une température voisine de 80°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, le gâteau lavé par 2 fois 5 cm³ d'acétonitrile.

Le filtrat est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm ; diamètre 3,5 cm ; hauteur 35 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions 18 à 21 sont réunies puis évaporées comme ci-dessus. On obtient 0,47 g de (3R,4R)-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur jaune orangé.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂) : 3597 ; 2951 ; 2814 ; 1733 ; 1611 ; 1586 ; 1242 ; 1119 ; 985 ; 877 ; 840 et 667 cm⁻¹

1-[2-(2-Bromoéthyl)thio]-3,5-difluorobenzène

A un mélange de 7,5 g de 3,5-difluorothiophénol dans 9,01 cm³ de 1,2-dibromo-
 éthane maintenu à une température voisine de 23°C, on ajoute sous agitation et sous
 atmosphère inerte, une solution de 2,59 g de soude en pastille dans 27 cm³ d'eau
 distillée, puis 0,27 cm³ d'aliquat 336 (tripritylméthylammonium chlorure). Après
 15 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange
 50 cm³ de dichlorométhane, puis au bout de quelques minutes la phase organique est
 décantée, lavée par 25 cm³ d'eau, 25 cm³ d'une solution saturée de chlorure de
 sodium à 10 %, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, évaporée sous pression
 réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié
 par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de
 silice (granulométrie: 40-63 µ; diamètre 5 cm; hauteur 30 cm) en éluant par du
 cyclohexane et en recueillant d'abord une fraction de 500 cm³, puis des fractions de
 50 cm³. Les fractions 9 à 26 sont réunies puis concentrées sous pression réduite
 (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 5,9 g de 1-[(2-brométhyl)-
 thio]-3,5-difluorobenzène, sous forme d'un liquide incolore.

Spectre infra rouge (CCl₄): 3094; 1607; 1587; 1429; 1192; 988; 876; 841;
 et 667 cm⁻¹

Le 3,5-difluorothiophénol peut être préparé selon DAE-KEE KIM; JONGSIK GAM
 et col. J. Med. Chem., 1997 p. 2371

20 Exemple 58

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-
 difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique

Un mélange de 0,810 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)
 propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle
 dans 8 cm³ de dioxane additionnés de 1,3 cm³ de soude aqueuse 5N est agité pendant
 17 heures à une température voisine de 60°C. Après refroidissement aux environs de
 20°C, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa), à une
 température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie, sous
 une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-
 45 µ; diamètre 3 cm; masse 45 g) en éluant par un mélange de dichlorométhane-
 méthanol (92/8 en volumes). On recueille d'abord une fraction de 275 cm³, puis des
 fractions de 20 cm³. On recueille les fractions 12 à 46. Celles-ci sont réunies,
 concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 35°C. Le

résidu obtenu est repris dans le dichlorométhane, filtré. Le filtrat est évaporé comme
 précédemment, puis le nouveau résidu obtenu est trituré dans 10 cm³ d'éther-
 diisopropylique. Le mélange est agité pendant 1 heure à une température voisine de
 20°C, puis abandonné pendant 16 heures. Le précipité solide est séparé par filtration,
 lavé par 2 fois 10 cm³ du même solvant, puis par 2 fois 10 cm³ de pentane. On obtient
 0,47 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-
 (2,3-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide
 de couleur blanche, fondant à 92°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): on observe un mélange
 de diastéréoisomères:

de 1,40 à 1,95 et de 2,30 à 3,00 (2 séries de ms: 12H en totalité); 3,64 et 3,65 (2s:
 2H en totalité); 3,90 et 3,92 (2s: 3H en totalité); 5,25 (mt: 1H); 5,52 (mf: 1H); de
 7,15 à 7,30 (mt: 1H); de 7,30 à 7,60 (mt: 5H); 7,93 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d,
 J = 4,5 Hz: 1H); de 11,90 à 12,80 (mf très étalé: 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-
 difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

A un mélange de 1,1 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)
 propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 11 cm³ de
 triéthylamine, agité à une température voisine de 20°C sous atmosphère inerte, on
 ajoute 0,16 g de tétrakis triphénylphosphine palladium, 0,053 g d'iode cuivreux et
 0,47 cm³ de 1-bromo-2,3-difluorobenzène. Le mélange est chauffé à une température
 voisine de 80°C pendant 3 heures 30 minutes. Après refroidissement à environ 20°C,
 le mélange réactionnel est repris par 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 30 cm³ d'eau, agité
 pendant 15 minutes. La phase organique est décantée tandis que la couche aqueuse est
 extraite par 3 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés
 par 3 fois 30 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de sodium, filtrés, concentrés sous pression
 réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par
 chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de
 silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3 cm; 50 g) en éluant par de l'acétate
 d'éthyle pur. On recueille d'abord 1 fraction de 300 cm³, puis on effectue des
 fractions de 30 cm³. Les fractions 10 à 30 sont réunies, évaporées dans les conditions
 de ci-dessus. On obtient 0,94 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxy-

quinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une meringue de couleur orangée.

Spectre infra rouge (CH_2Cl_2) : 3598 ; 2951 ; 1733 ; 1622 ; 1489 ; 1475 ; 1243 ; 1227 ; 1031 ; 856 et 831 cm^{-1} .

5 Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 32.

Exemple 52

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique

10 Une solution de 1,7 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 17 cm^3 de dioxane additionnés de 2,58 cm^3 de soude aqueuse 5N est agitée pendant 15 heures à une température voisine de 60°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 3 cm ; 50 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes) et en recueillant une fraction de 200 cm^3 , puis des fractions de 23 cm^3 . Les fractions 3 à 21 sont réunies, puis concentrées comme précédemment. On obtient une meringue que l'on soumet à une deuxième purification par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 3 cm ; 70 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant d'abord une fraction de 250 cm^3 , puis une fraction de 100 cm^3 , puis des fractions de 20 cm^3 . Les fractions 1 à 17 sont réunies, puis concentrées comme précédemment. On obtient une meringue que reprend par du dichlorométhane, puis par 20 cm^3 d'un mélange 50/50 de diisopropoxyde et de pentane. Le produit cristallisé formé est filtré, lavé par 2 fois 10 cm^3 d'un mélange diisopropoxyde-pentane (50/50 en volumes), puis 2 fois 10 cm^3 de pentane, séché à l'air. On obtient 0,524 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur crème fondant vers 97°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $\text{CD}_3\text{SO d}_6$, δ en ppm) : on observe un mélange de diastéréoisomères dans les proportions 50/50.

de 1,40 à 2,00 (mt : 7H) ; de 2,35 à 3,00 (mt : 5H) ; 3,65 et 3,66 (2s : 2H en totalité) ; 3,90 et 3,92 (2s : 3H en totalité) ; 5,24 (mt : 1H) ; 5,54 (mf : 1H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 3H) ; de 7,50 à 7,70 (mt : 2H) ; 7,94 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

5 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle

Un mélange de 1,95 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle dans 20 cm^3 de triéthylamine est agité pendant 5 minutes sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C. On ajoute 0,284 g de tétrakis triphénylphosphine palladium, 0,094 g d'iodure cuivreux et 1,56 g de 1-bromo-2,3,5-trifluorobenzène. Le mélange est agité pendant 2 heures 30 minutes à une température voisine de 80°C. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 60 cm^3 d'acétate d'éthyle et 60 cm^3 d'eau. Après 30 minutes d'agitation, le mélange est décanté. Après séparation de la phase organique, la couche aqueuse est extraite par 3 fois 30 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 3 fois 30 cm^3 d'eau, séchés sur sulfate de sodium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 4 cm ; 80 g), en éluant par de l'acétate d'éthyle pur et en recueillant d'abord une fraction de 100 cm^3 , puis des fractions de 20 cm^3 . Les fractions 23 à 27 sont réunies, concentrées comme ci-dessus. On obtient 1,3 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une meringue.

Spectre infra rouge dans CCl_4 : 2950 ; 1740 ; 1624 ; 1496 ; 1231 ; 1133 ; 861 et 845 cm^{-1} .

15 Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 32.

Exemple 60 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique

Un mélange de 1,28 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle dans 25 cm³ de dioxanne, additionné de 2 cm³ de soude aqueuse SN, est agité pendant 18 heures à une température voisine de 60°C. Après évaporation sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C, le résidu est repris par 50 cm³ d'acétone. L'acétone est évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est repris par 75 cm³ d'eau et 100 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite 2 fois par 100 cm³ de dichlorométhane, puis les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de sodium, filtrés, évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le solide obtenu est repris par 50 cm³ d'éther de diéyle et la suspension obtenue est agitée durant 48 heures à une température voisine de 20°C. Le solide est filtré, rincé par 75 cm³ au total d'éther de diéyle puis séché sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1 g de solide que l'on purifie par chromatographie sous une pression de 100 kPa d'azote sur une colonne de gel de silice (granulométrie 60-200µ; diamètre 2 cm; hauteur silice 15 cm), en éluant par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniac (24/6/1 en volumes), et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions contenant le produit sont réunies et évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,97 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique, sous forme d'une meringue blanche qui est un mélange de deux diastéréoisomères.

Spectre de R.M.N.¹H (400 MHz, (CD)₃SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, 8 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères dans les proportions 50/50 : de 1,15 à 1,65 (mt : 5H) ; 1,90 à 2,60 (mt : 7H) ; 2,61 (mt : 2H) ; 2,78 (mt : 2H) ; 2,93 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,92 et 3,93 (2 s : 3H en totalité) ; 6,36 (mt, J_w = 48 Hz : 1H) ; 7,04 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,18 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,29 (mt : 1H) ; 7,44 (mt : 1H) ; 7,49 (d large, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,59 (dd, J = 5,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,98 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 8,77 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle

A une solution agitée de 1,96 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétate : de

méthyle dans 15 cm³ de dichlorométhane, on ajoute sous atmosphère inerte et à une température voisine de 20°C, 0,62 cm³ de diéthylaminosulfure trifluorure en approximativement 15 minutes. L'agitation est maintenue durant 18 heures. Après addition de 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium, la phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite 2 fois par 50 cm³ de dichlorométhane, puis les extraits organiques sont réunis, lavés 2 fois par 50 cm³ d'eau distillée, séchés sur sulfate de sodium, filtrés, évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,95 g d'une huile jaune que l'on purifie par chromatographie sous une pression de 100 kPa d'azote sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 3 cm; hauteur silice 40 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (3/2 en volumes), et en recueillant des fractions de 80 cm³. On réunit les fractions 32 à 64 que l'on évapore sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,28 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle sous forme d'une huile incolore.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD)₃SO d₆, 8 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères dans les proportions 60/40 : de 1,10 à 1,60 (mt : 5H) ; 1,85 à 2,15 (mt : 6H) ; de 2,20 à 2,80 (mt : 5H) ; 2,88 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,53 et 3,55 (2 s : 3H en totalité) ; 3,93 et 3,94 (2 s : 3H en totalité) ; 6,40 (mt, J_w = 48 Hz : 1H) ; 7,03 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,15 (d large, J = 3,5 Hz : 1H) ; 7,30 (d large, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,46 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,49 (d large, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,60 (dd, J = 5,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,99 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 8,79 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle est préparé comme décrit à l'exemple 48.

Exemple 61

Acide : (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique, diastéréoisomère A

0,5 g de (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétate de méthyle, diastéréoisomère A (α_D²⁰ = -48 ± 30 dans le méthanol) dans 10 cm³ de dioxanne, additionné de 0,77 cm³ de soude aqueuse SN, est agité pendant 18 heures à une température voisine de 60°C. Après évaporation sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C, on obtient 0,6 g de solide que l'on purifie par chromatographie sous une pression de

100 kPa d'azote sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 2 cm ; hauteur silice 30 cm), en éluant par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniac (24/6/1 en volumes), et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions contenant le produit sont réunies et évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,27 g d'acide (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétate, diastéréoisomère A, sous forme d'une meringue blanche. (α_D^{20} = -66, \pm 1,2 dans le méthanol).

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD)₃SO d₆, δ en ppm) : de 1,20 à 1,55 (mt : 5H) ; de 1,85 à 2,20 et de 2,35 à 2,60 (2 séries de ms : 9H en totalité) ; 2,68 (mt : 2H) ; 2,89 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,94 (s : 3H) ; 6,38 (mt, J_{av} = 48 Hz : 1H) ; 7,05 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,17 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,32 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,45 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,51 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,60 (dd, J = 5,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,99 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,78 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

15 (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétate de méthyle, diastéréoisomère A

(3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétate de méthyle, diastéréoisomère B

3,2 g du (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle est chromatographié sur une colonne de 30 cm de long et 8 cm de diamètre, conditionnée avec 1200 g de silice Chiralcel OD (granulométrie 20 μ). L'élution est effectuée à l'aide d'un mélange de heptane-isopropanol (90/10 en volumes) Le débit est de 140 cm³/minute. La détection est effectuée en ultra violet à 265nm. Après plusieurs injections préparatives, on recueille les fractions correspondant aux diastéréoisomères A et B. Les fractions contenant la diastéréoisomères A sont concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,6 g de (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle, diastéréoisomère A sous forme d'une huile épaisse. (α_D^{20} = -48 \pm 3 dans le méthanol à 0,1%). Les fractions contenant la diastéréoisomères B sont concentrées dans les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 1,17 g (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate de

méthyle, diastéréoisomère B, sous forme d'une huile épaisse. (α_D^{20} = +82 \pm 3 dans le méthanol à 0,1%).

diastéréoisomère A :

Spectre infra rouge (KBr) 2936 ; 2861 ; 2805 ; 2768 ; 1731 ; 1623 ; 1594 ; 1508 ; 1475 ; 1435 ; 1359 ; 1229 ; 1217 ; 1167 ; 1108 ; 1084 ; 1030 ; 855 ; 847 et 830 cm⁻¹.

diastéréoisomère B :

Spectre infra rouge (KBr) 2932 ; 2861 ; 2805 ; 2768 ; 1731 ; 1623 ; 1594 ; 1509 ; 1475 ; 1435 ; 1359 ; 1229 ; 1217 ; 1168 ; 1108 ; 1083 ; 1030 ; 855 ; 847 et 830 cm⁻¹.

Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétate de méthyle est préparé comme décrit précédemment à l'exemple 60.

Exemple 62

Acide (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétate, diastéréoisomère B

15 En opérant comme décrit à l'exemple 60, mais à partir de 0,5 de (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle, diastéréoisomère B (α_D^{20} = +82) on obtient 0,29 g d'acide (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate, diastéréoisomère B, sous forme d'une meringue blanche (α_D^{20} = +66, \pm 1,1).

20 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD)₃SO d₆, δ en ppm) : de 1,20 à 1,60 (mt : 5H) ; de 1,90 à 2,15 et de 2,30 à 2,60 (2 séries de ms : 9H en totalité) ; 2,68 (mt : 2H) ; 2,89 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,95 (s : 3H) ; 6,38 (mt, J_{av} = 48 Hz : 1H) ; 7,05 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,18 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,32 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,46 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,51 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,61 (dd, J = 5,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,99 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,78 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Le (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétate de méthyle, diastéréoisomère B, est préparé comme décrit précédemment à l'exemple 61.

Exemple 63

30 Acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique, diastéréoisomère A et

Acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-trifluorophényl]prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxyllique, diastérisomère B

1,50 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxyllique dissous dans 200 cm³ de dichlorométhane est chromatographié sur une colonne de 30 cm et de 6 cm de diamètre conditionnée avec 700 g de silice Kromasil® (granulométrie 10 µ). L'élution est effectuée à l'aide d'un mélange dichlorométhane acétonitrile-méthanol dans des proportions 90/5/5 en volumes. Le débit est de 130 cm³ par minute et la détection effectuée en ultra violet à 265 nm. Cette opération conduit après quatre injections préparatives à l'obtention des deux diastérisomères. Les fractions correspondant au premier sont concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu obtenu est séché à l'étuve sous pression réduite (13 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,9 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxyllique, diastérisomère A. ($\alpha_D^{20} = -50,9^{\circ} \pm 1,4$, dans le méthanol à 0,5 %), sous forme d'une meringue.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 8 en ppm) :

de 1,40 à 2,00 (mt : 7H) ; de 2,35 à 3,00 (mt : 5H) ; 3,66 (s : 2H) ; 3,92 (s : 3H en totalité) ; 5,24 (mt : 1H) ; 5,54 (mf : 1H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 3H) ; de 7,50 à 7,70 (mt : 2H) ; 7,94 (d, J=9,5 Hz : 1H) ; 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Les fractions correspondant au second diastérisomère sont traitées comme précédemment. On obtient 2,17 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxyllique, diastérisomère B. ($\alpha_D^{20} = +67,8^{\circ} \pm 1,2$, dans le méthanol à 0,5 %), sous forme d'une meringue.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 8 en ppm) :

de 1,40 à 2,00 (mt : 7H) ; de 2,35 à 3,00 (mt : 5H) ; 3,65 (s : 2H) ; 3,90 (s : 3H en totalité) ; 5,24 (mt : 1H) ; 5,54 (mf : 1H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 3H) ; de 7,50 à 7,70 (mt : 2H) ; 7,94 (d, J=9,5 Hz : 1H) ; 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

30 L'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxyllique peut être préparé comme décrit à l'exemple 59.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé de quinoxypropyl piperidine selon l'invention, le cas échéant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

5 Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylène glycol, un polyéthylène glycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

30 Les compositions par administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylène glycols.

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 µm, par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 750 mg et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour par voie orale ou entre 400 mg et 1,2 g par voie intraveineuse pour un adulte.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

EXEMPLE 1

On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :

- acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique 125 mg
- glucose qsp 2,5%
- hydroxyde de sodium qsp pH = 4-4,5
- eau ppi qsp 20 ml

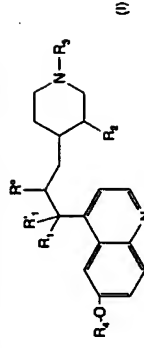
EXEMPLE 2

On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :

- acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique 125 mg
- glucose qsp 2,5 %
- hydroxyde de sodium qsp pH = 4-4,5
- eau ppi qsp 20 ml

REVENDICATIONS

1. Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



dans laquelle :

- 5 R₁ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical hydroxy,
 R₁' est un atome d'hydrogène, ou peut représenter halogène lorsque R₁ est également un atome d'halogène, et
 R₂ est un atome d'hydrogène, ou bien

- 10 R₁ et R₂ forment ensemble une liaison et
 R₁' est un atome d'hydrogène,

- R₃ représente un radical carboxy, carboxyméthyle ou carboxy-2 éthyle, et
 R₄ représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi hydroxy, halogène, oxo, carboxy, alcoyloxy, alcoyloxyalcoyle, alcoylthio ou parmi un radical phényle, phénylthio ou phénylcoylthio pouvant eux-même porter 1 à 4 substituants (choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy, alcoyloxyalcoyle, cyano, acétamido (1 à 4C) ou amino) ou parmi un radical cycloalcoyle ou cycloalcoylthio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chaînons, ou parmi un radical hétérocyclique ou hétérocyclithio aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement eux-même substitués [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxyalcoyle, cyano ou amino], ou R₅ représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui-même porter 1 à 4 substituants (choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxyalcoyle, cyano ou amino), ou substitué par un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons ou substitué par un radical hétérocyclique aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou

le soufre et éventuellement lui-même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano ou amino], ou R₃ représente cinnamyle ou 4-phénylbutén-3-yle, ou bien

5 R₄ représente un radical hydroxyméthyle, alcoyloxy-carbonyle, alcoyloxy-carbonylméthyle ou alcoyloxy-carbonyl-2-éthyle (dont les parties alcoyle contiennent 1 à 6C) et

10 R₃ représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par un radical phénylthio pouvant lui-même porter 1 à 4 substituants (choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano ou amino), par un radical cycloalcoylthio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chaînons, ou par un radical hétérocyclylthio aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement lui-même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano ou amino] ou R₃ représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui-même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano ou amino], ou substitué par un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons ou substitué par un radical hétérocyclyle aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement lui-même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano ou amino],

20 et R₄ représente un radical alcoyle (contenant 1 à 6 atomes de carbone), alcényl-CH₂- ou alcynyl-CH₂- dont les parties alcényle ou alcynyle contiennent 2 à 6 atomes de carbone,

étant entendu que les radicaux et portions alcoyle sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent, sauf mention spéciale, 1 à 4 atomes de carbone, sous ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

30 2- Un dérivé de quinuolyl propyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce que

R₁ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical hydroxy,

R₁ est un atome d'hydrogène, et

R^o est un atome d'hydrogène, ou bien

R₁ et R^o forment ensemble une liaison et

R¹ est un atome d'hydrogène,

5 R₂ représente un radical carboxy ou carboxyméthyle, et

R₃ représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi halogène, oxo, alcoyloxy, alcoylthio ou parmi un radical phényle ou phénylthio pouvant eux-même porter 1 à 4 atomes d'halogène ou parmi un radical cycloalcoyle ou cycloalcoylthio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chaînons, ou parmi un radical hétérocyclyle ou hétérocyclylthio aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement eux-même substitués par halogène, ou R₃ représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui-même porter 1 à 3 substituants halogène, ou propargyle substitué par un radical hétérocyclyle aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, ou R₃ représente cinnamyle, ou bien

20 R₂ représente un radical hydroxyméthyle, alcoyloxy-carbonyle ou alcoyloxy-carbonylméthyle (dont les portions alcoyle contiennent 1 à 6 atomes de carbone) et

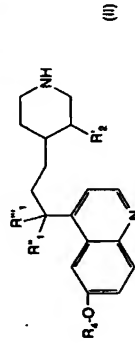
R₃ représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par un radical hétérocyclylthio aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre ou R₃ représente un radical propargyle substitué par un radical hétérocyclyle aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et

25 R₄ représente un radical alcoyle (contenant 1 à 6 atomes de carbone),

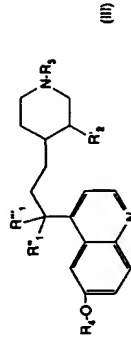
les radicaux et portions alcoyle étant en chaîne droite ou ramifiée, sous ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

3- Un dérivé de quinuolyl propyl pipéridine selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthioéthyl)pipéridine-3-acétique, sous ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

- 4- Un dérivé de quinolyl propyl piperidine selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl] piperidine-3-acétique, ainsi que ses sels.
- 5- Un dérivé de quinolyl propyl piperidine selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]piperidine-3-acétique, sous ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.
- 6- Un dérivé de quinolyl propyl piperidine selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acétique, sous ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.
- 7- Un dérivé de quinolyl propyl piperidine selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique, sous ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.
- 8- Un procédé de préparation de dérivé de quinolyl propyl piperidine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense la chaîne R₂ définie dans la revendication 1, sur le dérivé de quinolyl propyl piperidine de formule générale :



dans laquelle R₄ est défini comme dans la revendication 1, R¹, et R^{1'}, représentent des atomes d'hydrogène ou forment ensemble un radical oxo et R₂ représente un radical carboxy, carboxyméthyle ou carboxy-2 éthyle protégés, ou un radical alcoyloxy-carbonyle, alcoyloxy-carbonylméthyle ou alcoyloxy-carbonyl-2-éthyle, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl piperidine de formule générale :



- pour lequel R¹, R^{1'}, R₂, et R₄ sont définis comme ci-dessus et R₃ est défini comme dans la revendication 1,
- puis élimine le cas échéant le radical protecteur d'acide,
- ou bien, le cas échéant réduit le radical oxo représenté par R¹, et R^{1'}, en un alcool pour lequel R₁ représente hydroxy puis éventuellement effectue l'halogénéation si l'on veut obtenir un dérivé de quinolyl propyl piperidine pour lequel R₁ est un atome d'halogène, et éventuellement effectue la déhydrohalogénéation du dérivé halogéné correspondant, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl piperidine pour lequel R₁ et R^{1'} forment ensemble une liaison, ou bien met en oeuvre la dihalogénéation du produit de formule générale (III) pour lequel R¹, et R^{1'}, forment ensemble un radical oxo pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl piperidine pour lequel R₁ et R_{1'} sont des atomes d'halogène,
- et/ou le cas échéant réduit l'acide protégé sous forme d'un radical R₂ en position -3 de la piperidine, en un radical hydroxyméthyle et éventuellement transforme en un radical carboxyméthyle ou carboxy-2 éthyle selon les méthodes habituelles,
- puis éventuellement élimine le radical protecteur d'acide et/ou sépare, le cas échéant, les diastéréoisomères et éventuellement transforme le produit obtenu en un sel.
- 9- Un procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la condensation de la chaîne R₃ sur la piperidine s'effectue par action d'un dérivé de formule générale :



dans laquelle R₃ est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyl, un radical trifluorométhylsulfonyl ou p-toluènesulfonyl.

10. Un procédé selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que lorsque R_3 représente propargyle substitué par phényle, cycloalcoyle ou hétérocycyle, la réaction s'effectue de préférence par condensation d'un halogénure de propargyle, puis substitution de la chaîne par un radical phényle, cycloalcoyle ou hétérocycyle.

5

11. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un dérivé selon la revendication 1, à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.